Le livre de l'interne

Bernard Maitre
Sergio Salmeron
Dominique Valeyre

Pneumologie

2e édition

Médecine Sciences Publications

Lavoisier

LE LIVRE DE L'INTERNE

PNEUMOLOGIE

Chez le même éditeur

Dans la collection « Le livre de l'interne »

Dermatologie et infections sexuellement transmissibles, par S. Belaïch et B. Crickx
Hématologie, par B. Varet
Gériatrie, par F. Puisieux
Neurologie, par C. Tranchant et J.-P. Azulay
Psychiatrie, par J.-P. Olié, T. Gallarda et E. Duaux
Obstétrique, par P. Hohlfeld et F. Marty
ORL, par P. Bonfils
Les urgences, par P. Hausfater
Médecine interne, par L. Guillevin
Anesthésiologie, par F. Bonnet et N. Lembert
Médecine de la douleur et médecine palliative, par S. Rostaing-Rigattieri et F. Bonnet
Pédiatrie, par B. Chevallier, J.-B. Armengaud et E. Mahé
Endocrinologie et maladies métaboliques, par J. Lubetzki, P. Chanson et P.-J. Guillausseau
Orthopédie, par R. Nizard
Traumatologie, par R. Nizard
Cardiologie, par A. Castaigne et M. Scherrer-Crosbie
Pathologie infectieuse, par P. Yeni
Rhumatologie, par D. Bontoux
Gastro-entérologie, par J.-C. Rambaud et Y. Bouhnik
L'hôpital au quotidien, par I. Durant-Zaleski et C. Grenier-Sennelier

Dans d'autres collections

Atlas en couleur de dermatologie clinique, par K. Wolff, R.A. Johnson et D. Suurmond
Thérapeutique dermatologique, par L. Dubertret, S. Aractingi, C. Bodemer, B. Cribier, H. Bachelez, O. Chosidow et P. Joly
Petite encyclopédie médicale Hamburger, par M. Leporrier
Traité de médecine, par P. Godeau, S. Herson et J.-C. Piette
Principes de médecine interne Harrison, par D.L. Longo, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, J.L. Jameson et J. Loscalzo
Guide du bon usage du médicament, par G. Bouvenot et C. Caulin
Dictionnaire français-anglais/anglais-français des termes médicaux et biologiques, et des médicaments, par G.S. Hill
Guide de conversation médicale, français-anglais-allemand, par C. Coudé, X.-F. Coudé et K. Kassmann

LE LIVRE DE L'INTERNE

Bernard MAITRE
Sergio SALMERON
Dominique VALEYRE

PNEUMOLOGIE

2e édition

Médecine Sciences
Publications
www.editions.lavoisier.fr

Direction éditoriale : Fabienne Roulleaux
Édition : Céline Poiteaux
Fabrication : Estelle Perez
Composition : Patrick Leleux PAO
Impression : L.E.G.O. SpA, Lavis (Italie)

ISBN : 978-2-257-70578-5

Liste des collaborateurs

Ouvrage sous la direction de :

MAITRE Bernard, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Pneumologie, hôpital Henri-Mondor, et Université Paris-Est, Créteil.

SALMERON Sergio, Praticien hospitalier, service de Pneumologie, allergologie et oncologie thoracique, Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph, Paris.

VALEYRE Dominique, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Pneumologie, hôpitaux universitaires Paris-Seine-Saint-Denis, hôpital Avicenne, et Université Paris 13, Sorbonne-Paris-Cité, Bobigny.

ABRAHAM-BOULOGNE Marjorie, Assistante, service de Cardiologie, hôpital Saint-Joseph, Paris.

ANDRÉJAK Claire, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Pneumologie et réanimation respiratoire, centre hospitalier universitaire, et Université de Picardie, Amiens.

ANDUJAR Pascal, Maître de conférences, Praticien hospitalier, unité de Pneumologie et pathologie professionnelle, centre hospitalier intercommunal, et Université Paris-Est, Créteil.

ANNESI-MAESANO Isabella, Directeur de recherche, Inserm, UMR S707 : EPAR, et Université Paris 6, Paris.

ANTOINE Martine, Praticien hospitalier, service d'Anatomie pathologique, hôpital Tenon, Paris, et Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris.

ASSOUAD Jalal, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Chirurgie thoracique, hôpital Tenon, et Université Paris 6, Paris.

BARGAT François, Praticien hospitalier, service de Pneumologie, allergologie et oncologie thoracique, hôpital Saint-Joseph, Paris.

BASSINET Laurence, Praticien hospitalier, unité de Pneumologie et pathologie professionnelle, centre hospitalier intercommunal, Créteil.

BAZELLY Bernard, Praticien hospitalier, service de Chirurgie thoracique, hôpital Tenon, Paris.

BELTRAMO Guillaume, Interne DES, service de Pneumologie et réanimation respiratoire, hôpital du Bocage, Dijon.

BERGERON Anne, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Pneumologie, hôpital Saint-Louis, et Université Paris 7, Paris.

Beuzelin Christine, Praticien hospitalier, service de Pneumologie, allergologie et oncologie thoracique, hôpital Saint-Joseph, Paris.

Blanc Francois-Xavier, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Pneumologie, Institut du thorax, hôpital Laennec, et Université de Nantes, Nantes.

Blanc-Caille Marion, Chef de clinique assistant, service de Pneumologie et réanimation respiratoire, hôpital du Bocage, Dijon.

Boitiaux Jean-François, Praticien hospitalier, service de Pneumologie, hôpitaux universitaires Paris Nord-Val-de-Seine, site Bichat-Claude Bernard, Paris.

Bonniaud Philippe, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Pneumologie et réanimation respiratoire, hôpital du Bocage, Inserm U866, et Université de Bourgogne, Dijon.

Borie Raphaël, Praticien hospitalier, service de Pneumologie, hôpitaux universitaires Paris Nord-Val-de-Seine, site Bichat-Claude Bernard, Paris.

Bouvry Diane, Praticien hospitalier, service de Pneumologie, hôpitaux universitaires Paris-Seine-Saint-Denis, hôpital Avicenne, et Université Paris 13, PRES Sorbonne-Paris-Cité, Bobigny.

Brauner Michel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Radiologie, hôpitaux universitaires Paris-Seine-Saint-Denis, hôpital Avicenne, et Université Paris 13, Sorbonne-Paris-Cité, Bobigny.

Cadranel Jacques, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Pneumologie et de réanimation, hôpital Tenon, et Université Paris 6, Paris.

Carette Marie-France, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Radiologie, hôpital Tenon, et Université Paris 6, Paris.

Chouaid Christos, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Pneumologie et pathologie professionnelle, centre hospitalier intercommunal, et Université Paris-Est, Créteil.

Créquit Perrine, Chef de clinique assistant, service de Pneumologie, hôpital Tenon, Paris.

Crestani Bruno, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Pneumologie, hôpitaux universitaires Paris Nord-Val-de-Seine, site Bichat-Claude Bernard, et Université Paris 7, Paris.

Dab William, Professeur des Universités, chaire Hygiène et sécurité du conservatoire national des arts et métiers, Paris.

Delmas Marie-Christine, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice.

de Prost Nicolas, Praticien hospitalo-universitaire, service de Réanimation médicale, hôpital Henri-Mondor, et Université Paris-Est, Créteil.

Djibré Michel, Praticien hospitalier, service de Pneumologie et réanimation, hôpital Tenon, et Université Paris 6, Paris.

FARTOUKH Muriel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Réanimation, hôpital Tenon, et Université Paris 6, Paris.

FUHRMAN Claire, Praticien hospitalier, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice.

GAUVAIN Clément, Interne DES, service de Pneumologie, hôpital Saint-Antoine, Paris.

GILLE Thomas, Chef de clinique assistant, service de Pneumologie-explorations fonctionnelles, hôpitaux universitaires Paris-Seine-Saint-Denis, hôpital Avicenne, et Université Paris 13, Sorbonne-Paris-Cité, Bobigny.

GONZALEZ-BERMEJO Jésus, Praticien hospitalier, service de Pneumologie et de réanimation, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.

GUIRAUDET Patrice, Chef de clinique assistant, service de Chirurgie thoracique et vasculaire, pôle Spécialités cancérologiques, hôpitaux universitaires Paris-Seine-Saint-Denis, hôpital Avicenne, Bobigny.

HERVÉ Aurélie, Chef de clinique assistant, service de Pneumologie, hôpital Avicenne, Bobigny.

HOUSSET Bruno, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, unité de Pneumologie et pathologie professionnelle, centre hospitalier intercommunal, et Université Paris-Est, Créteil.

JAGOT Jean-Luc, Praticien hospitalier, service de Pneumologie, allergologie et oncologie thoracique, hôpital Saint-Joseph, Paris.

JEANNIÈRE-NARTEY Caroline, Chef de clinique assistant, unité de Pneumologie et réanimation médicale, hôpital Henri-Mondor, et Université Paris-Est, Créteil.

JOUVESHOMME Stéphane, Praticien hospitalier, service de Pneumologie, allergologie et oncologie thoracique, hôpital Saint-Joseph, Paris.

KHALIL Antoine, Praticien hospitalier, service de Radiologie, hôpital Tenon, Paris.

LAFAY Michel, Praticien hospitalier, service de Pneumologie, allergologie et oncologie thoracique, hôpital Saint-Joseph, Paris.

LAMBERTO Christine, Maître de conférences, service de Physiologie, exploration fonctionnelle et médecine du sport, hôpitaux universitaires Paris-Seine-Saint-Denis, hôpital Avicenne, et Université Paris 13, Sorbonne-Paris-Cité, Bobigny.

LHUISSIER François, Chef de clinique assistant, service de Physiologie, exploration fonctionnelle et médecine du sport, hôpitaux universitaires Paris-Seine-Saint-Denis, hôpital Avicenne, et Université Paris 13, Sorbonne-Paris-Cité, Bobigny.

LORILLON Gwenaël, Praticien hospitalier, service de Pneumologie, hôpital Saint-Louis, Paris.

MAGNAN Antoine, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Pneumologie, hôpital Laennec, et Université de Nantes, Nantes.

MANGIAPAN Gilles, Praticien hospitalier, service de Pneumologie et de pathologie professionnelle, centre hospitalier intercommunal, Créteil.

MARQUETTE Charles-Hugo, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Pneumologie, oncologie thoracique et soins intensifs respiratoires, centre hospitalier universitaire, et université Nice Sophia-Antipolis, Nice.

MARTINOD Emmanuel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, département de Chirurgie thoracique et vasculaire, hôpital Avicenne, hôpitaux universitaires Paris-Seine-Saint-Denis, et université Paris 13, Paris.

MATRAT Mireille, Maître de conférences des Universités, Praticien hospitalier, unité de Pneumologie et pathologie professionnelle, centre hospitalier intercommunal, et Université Paris-Est, Créteil.

MESSIKA Jonathan, Praticien hospitalier, service de Réanimation médicale, hôpitaux universitaires Paris Nord-Val-de-Seine, site Louis-Mourrier, Colombes.

MEURICE Jean-Claude, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Pneumologie, centre hospitalier universitaire, et Université de Poitiers, Poitiers.

MONNET Isabelle, Praticien hospitalier, service de Pneumologie et de pathologie professionnelle, centre hospitalier intercommunal, Créteil.

MONTANI David, Maître de conférences, Praticien hospitalier, centre de référence de l'Hypertension pulmonaire sévère, service de Pneumologie et réanimation respiratoire, hôpital Antoine-Béclère, Clamart, et Université Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre.

NEUVILLE Mathilde, Chef de clinique, service de Pneumologie, hôpitaux universitaires Paris Nord-Val-de-Seine, site Bichat-Claude Bernard, Paris.

NUNES Hilario, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Pneumologie, hôpitaux universitaires Paris-Seine-Saint-Denis, hôpital Avicenne, et Université Paris 13, Sorbonne-Paris-Cité, Bobigny.

PARROT Antoine, Praticien hospitalier, service de Pneumologie et réanimation, hôpital Tenon, Paris.

PLANÈS Carole, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Physiologie, explorations fonctionnelles et médecine du sport, hôpital Avicenne, et Université Paris 13, Sorbonne-Paris-Cité, Bobigny.

PRIGENT Hélène, Praticien hospitalier, service de Physiologie et d'explorations fonctionnelles, hôpital Raymond-Poincaré, Garches.

RADU Dana, Praticien hospitalier contractuel, service de Chirurgie thoracique et vasculaire, pôle Spécialités cancérologiques, hôpitaux universitaires Paris-Seine-Saint-Denis, hôpital Avicenne, Bobigny.

ROCHE Anne, Interne DES service de Pneumologie et réanimation respiratoire, hôpital du Bocage, Dijon.

ROCHE Nicolas, Professeur de Universités, Praticien hospitalier, service de Pneumologie, Hôtel-Dieu, et Université Paris 5, Paris.

ROUSSEAU-BUSSAC Gaëlle, Chef de clinique assistant, service de Pneumologie, hôpital Tenon, Paris.

SANCHEZ Olivier, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Pneumologie et soins intensifs, hôpital européen Georges-Pompidou, et Université Paris-Descartes, Paris.

SOUSSAN Mickaël, Praticien hospitalier universitaire, service de Médecine nucléaire, hôpitaux universitaires Paris-Seine-Saint-Denis, hôpital Avicenne, et Université de Paris 13, Sorbonne-Paris-Cité, Bobigny.

TAILLÉ Camille, Maître de conférences des Universités, Praticien hospitalier, hôpitaux universitaires Paris Nord-Val-de-Seine, site Bichat-Claude Bernard, et Université Paris 7, Paris.

THORETTE-TCHERNIAK Cécile, Praticien attaché, service de Pneumologie, allergologie et oncologie, groupe hospitalier Paris Saint-Joseph, Paris.

TRÉDANIEL Jean, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, unité de Cancérologie thoracique, service de Pneumologie, hôpital Saint-Joseph, Paris.

TROMEUR Cécile, Praticien hospitalier, département de Médecine interne et pneumologie, EA 3878 (GETBO), IFR 148, CIC Inserm 0502, hôpital La Cavale-Blanche, Brest.

UZUNHAN Yurdagül, Maître de conférences, Praticien hospitalier, service de Pneumologie, hôpitaux universitaires Paris-Seine-Saint-Denis, hôpital Avicenne, et Université Paris 13, Sorbonne-Paris-Cité, Bobigny.

WISLEZ Marie, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Pneumologie et de réanimation, hôpital Tenon, et Université Paris 6, Paris.

Les déclarations de conflits d'intérêt des auteurs concernant le contenu de cet ouvrage sont consultables chez l'éditeur.

Sommaire

SANTÉ PUBLIQUE

Préface à la deuxième édition

C'est avec beaucoup de plaisir et de curiosité que nous avons découvert cette deuxième édition du *Livre de l'interne* destinée aux jeunes médecins qui se consacrent à la pneumologie mais aussi à tous les professionnels de santé que cette spécialité intéresse.

À la lecture du sommaire de cet ouvrage, il saute aux yeux que choisir la pneumologie, ce n'est pas s'enfermer dans une spécialité mais au contraire pousser la porte sur de nombreux domaines d'intérêt scientifique tant le champ des pathologies respiratoires est éclectique. De l'asthme au cancer du poumon en passant par le syndrome d'apnée du sommeil, la BPCO, les pathologies interstitielles et infectieuses, sans oublier l'HTAP et toute une série de maladies orphelines, la liste des compétences à acquérir pour devenir un professionnel de la santé respiratoire peut parfois donner le vertige, mais c'est avant tout une aventure passionnante. Une aventure qui permet à la fois de développer des valeurs humaines indispensables à la prise en charge au long cours des grandes pathologies respiratoires chroniques et de découvrir des spécificités techniques en évolution permanente. En effet, comment ne pas s'enthousiasmer devant les progrès de l'endoscopie bronchique qui nous emmène maintenant de l'alvéole au médiastin, les performances des explorations fonctionnelles respiratoires statiques ou à l'effort, l'appareillage de plus en plus performant et de moins en moins invasif de la défaillance respiratoire aigüe ou chronique sans oublier l'imagerie thoracique dont les résultats s'approchent tous les jours davantage du niveau anatomique ?

Il faut enfin souligner que la pneumologie est une spécialité d'avenir. Il suffit pour cela de rappeler que le poumon est le seul organe vital directement en prise avec les agressions de notre environnement. À l'heure où l'on se préoccupe – à juste titre – de la dégradation de celui-ci, il y a fort à parier que les futurs pneumologues auront du pain sur la planche aussi bien dans le domaine de la prévention et du dépistage que du soin. Ce constat ne peut que renforcer l'intérêt d'une formation de qualité s'appuyant sur des ressources multiples.

Nous sommes persuadés que cet ouvrage y contribuera largement. En effet sous la houlette des Professeurs Bernard Maitre et Dominique Valeyre et du Docteur Sergio Salmeron, les auteurs, tous experts dans leur domaine, ont réussi le tour de force de nous proposer une nouvelle version à la fois actualisée et complète mais aussi plus concise et élégamment présentée. À découvrir d'urgence !

Alain DIDIER
Président de la SPLF
Pôle des voies respiratoires, CHU de Toulouse

Avant-propos

Cette deuxième édition du *Livre de l'interne en pneumologie* a profondément évolué par rapport à la première édition publiée en 1997. Les progrès de la discipline ont été largement pris en compte, tandis que la présentation du livre a été modernisée : le contenu est plus factuel, les tableaux, les algorithmes et les illustrations ont été privilégiés, et des références pratiques vers des sites internet officiels ont été ajoutées. Les nouveaux chapitres tels que celui sur la prescription de l'imagerie thoracique en urgence et ceux consacrés à l'impact de la pollution atmosphérique, à l'épidémiologie et à l'évaluation des pratiques professionnelles, témoignent de la volonté de délivrer un enseignement pratique en phase avec l'environnement et l'exercice professionnel.

Nous nous sommes entourés d'une équipe jeune et resserrée de rédacteurs qui a su développer une présentation concise et homogène des différents domaines abordés.

Le *Livre de l'interne en pneumologie* est un document facile à utiliser au lit du patient, destiné non seulement aux internes de pneumologie mais également des autres disciplines, notamment la médecine interne, la médecine générale, la réanimation médicale, l'imagerie et les urgences. Si cet ouvrage est le seul en langue française dédié aux pneumologues en formation, il constitue aussi une référence pour les professionnels aguerris, pneumologues et non pneumologues, hospitaliers et libéraux, qui pourront ainsi remettre à jour leurs connaissances dans tous les domaines de la pneumologie.

Nous tenons à remercier les nombreuses personnes – internes de différentes spécialités et praticiens – pour leurs commentaires avisés et suggestions qui ont largement inspiré la ligne éditoriale de cette nouvelle édition, les rédacteurs pour la qualité de leur travail et les Éditions Lavoisier pour leur immense professionnalisme et leur disponibilité.

Nous espérons que ce livre répondra aux attentes des lecteurs.

Bernard MAITRE
Sergio SALMERON
Dominique VALEYRE

EXAMENS ET TECHNIQUES

Chapitre 1

Imagerie médicale

M. Soussan et M. Brauner

PRESCRIPTION DE L'IMAGERIE THORACIQUE EN URGENCE

Pour l'exploration des pathologies thoraciques en urgence, nous disposons de multiples techniques d'imagerie. Les deux principales sont la radiographie thoracique standard et la tomodensitométrie mais plusieurs autres techniques ont un intérêt dans des cas particuliers : la scintigraphie et la tomoscintigraphie de ventilation-perfusion, l'échographie cardiaque et l'échographie pleuro-pulmonaire, et l'artériographie des vaisseaux systémiques ou pulmonaires à visée thérapeutique.

• **Radiographie thoracique**

La radiographie thoracique (RT) de face reste souvent le premier examen pratiqué en urgence. L'idéal est de la faire en salle de radiologie en position debout, en incidence postéro-antérieure, en apnée inspiratoire et de face stricte lorsque l'état du patient le permet. Lorsque l'état du patient impose de faire cet examen en position couchée ou demi-assise, la qualité du document obtenu est très inférieure. Cette RT de face en inspiration peut être complétée par une radiographie en expiration à la recherche d'un petit pneumothorax ou par une radiographie en décubitus latéral, rayon horizontal à la recherche d'un épanchement pleural liquidien.

Selon les recommandations de la HAS de 2009, la RT est indiquée dans :

– les pathologies broncho-pulmonaires suivantes : douleurs thoraciques aiguës, dyspnées aiguës, hémoptysie ou toute suspicion de pneumonie, d'exacerbation d'asthme, de BPCO ou de pneumopathie infiltrante diffuse, et symptomatologies broncho-pulmonaires de l'immunodéprimé ;

– les pathologies pleurales : suspicion de pleurésie ou de pneumothorax ;

– les symptomatologies cardiovasculaires : suspicion d'embolie pulmonaire, d'infarctus du myocarde, d'œdème pulmonaire, d'endocardite,

de péricardite, de dissection aiguë de l'aorte, de rupture d'anévrysme aortique.

• La tomodensitométrie (TDM)

Depuis l'arrivée des scanners à 16 barrettes, toutes les pathologies thoraciques peuvent être explorées de façon satisfaisante par cette méthode. Le scanner est tout particulièrement indiqué :

– sans injection pour rechercher un pneumothorax et sa cause lorsque ce n'est pas évident sur une radiographie en décubitus dorsal ;

– sans, puis avec injection de produit de contraste iodé en cas de syndrome aortique aigu ;

– injecté d'emblée en cas d'hémoptysie ou de suspicion d'embolie pulmonaire.

L'injection d'un produit de contraste iodé nécessite d'avoir vérifié l'absence d'allergie au produit utilisé et l'absence d'insuffisance rénale importante. Chez la femme enceinte, l'irradiation du fœtus est négligeable mais l'injection d'un produit iodé est susceptible d'entraîner une hypothyroïdie néonatale transitoire.

• Les échographies pleuro-pulmonaires et cardiaques

Elles ont l'intérêt de pouvoir être faites au lit, sans mobiliser le patient.

L'échographie pleuro-pulmonaire est surtout pratiquée par les urgentistes pour mettre en évidence les épanchements pleuraux liquidiens ou gazeux.

L'échographie cardiaque, particulièrement indiquée en cas de suspicion d'embolie pulmonaire, permet d'évaluer les dimensions des cavités cardiaques, la contractilité ventriculaire et la pression artérielle pulmonaire en présence d'une insuffisance tricuspidienne.

• Les artériographies systémiques ou plus rarement pulmonaires

Leur seule indication thérapeutique est pour arrêter une hémoptysie abondante. Elles sont réalisées dans des centres spécialisés qui en ont une grande expérience.

INDICATIONS ET PRINCIPAUX SIGNES TDM EN PATHOLOGIE THORACIQUE

PATHOLOGIE TUMORALE

Cancer broncho-pulmonaire

La TDM a un intérêt diagnostique car elle est plus sensible que la RT et elle joue un rôle clé dans le bilan d'extension locorégional.

Il s'agit d'un examen thoraco-abdominal qui permet d'identifier l'extension de la tumeur à des organes non résécables et de rechercher certaines métastases : poumon, os, foie, surrénales. Chez les patients potentiellement opérables, le bilan d'extension sera complété par une IRM cérébrale si le scanner est normal et par une TEP-FDG en raison de son excellente valeur prédictive négative pour l'atteinte ganglionnaire et de son aptitude à dépister des métastases méconnues par les autres méthodes.

Nodule pulmonaire solitaire

La TDM dépiste ou confirme l'existence d'un nodule pulmonaire et son caractère unique. Certains critères permettent d'affirmer sa bénignité : stabilité sur plus de 2 ans, nodule totalement liquidien ou vasculaire, certaines calcifications et présence de graisse. À l'inverse, il y a des nodules suspects de malignité : nodule en verre dépoli persistant à 3 mois, nodule mixte, nodule solide de plus de 20 mm, contour spiculé, bronchogramme aérique, calcifications très fines. La biopsie transpariétale, guidée par la TDM, a d'excellentes performances diagnostiques.

Métastases pulmonaires

Elles ont trois aspects différents : aspect en « lâcher de ballon » fait de nodules multiples de tailles variées, prédominant dans les bases, parfois excavés (cancer ORL et du col utérin), miliaire carcinomateuse (thyroïde, prostate), lymphangite carcinomateuse (sein) avec polygones septaux nodulaires, engainement péribronchovasculaire et fréquemment épanchement pleural et adénomégalies hilaires.

Masses médiastinales

La TDM des masses médiastinales doit être faite sans puis avec injection d'un produit de contraste iodé. Elle permet un diagnostic topographique et une étude des rapports anatomiques, un diagnostic de nature tissulaire : tumeur kystique, graisseuse, calcifiée, tissulaire et son degré de vascularisation, un bilan d'extension locorégional et métastatique permettant parfois un diagnostic de malignité.

Lymphomes thoraciques

L'expression TDM des lymphomes thoraciques est le plus souvent une masse médiastinale antéro-supérieure. Il faut rechercher une atteinte pleurale, péricardique, pariétale, pulmonaire et dans d'autres régions anatomiques (cou, abdomen, pelvis...). On distingue la maladie de Hodgkin caractérisée par une atteinte ganglionnaire largement

prédominante et une éventuelle atteinte viscérale par contiguïté (poumon, plèvre, péricarde, paroi) et les lymphomes non hodgkiniens, de bas ou de haut grade, qui comportent une atteinte ganglionnaire et viscérale (digestif, ORL, poumon, foie). Le pronostic et le traitement sont déterminés par le degré d'extension ganglionnaire (nombre de sites atteints), mais surtout viscéral, le volume tumoral et le type histologique.

Tumeurs pleurales

L'exploration en TDM d'une pathologie pleurale nécessite une acquisition retardée après injection du produit de contraste pour que la plèvre ait le temps de se rehausser.

Les tumeurs pleurales peuvent s'exprimer en TDM par trois signes diversement associés : un épanchement pleural, un épaississement pleural tissulaire étendu ou plus rarement une masse focale. Les principaux critères de malignité en TDM sont le caractère circonférentiel de l'épaississement pleural, son caractère nodulaire ou son épaisseur importante, supérieure à 1 cm. Les principales tumeurs pleurales diffuses sont les métastases qui, dans la moitié des cas, proviennent du poumon ou du sein, les localisations pleurales des lymphomes, l'extension pleurale d'un cancer broncho-pulmonaire et le mésothéliome. Dans le mésothéliome, l'épaississement pleural est le signe le plus fréquent isolé ou associé à un épanchement liquidien. L'épanchement pleural isolé est plus rare. Son bilan d'extension est proche de celui du cancer broncho-pulmonaire. La TDM contribue au diagnostic et au *staging*. Avant une éventuelle intervention chirurgicale, elle doit être complétée par l'IRM pour évaluer l'extension transdiaphragmatique et pariétale et par la TEP-FDG à la recherche de métastases ganglionnaires et extra-thoraciques occultes.

Les principales tumeurs pleurales localisées sont les tumeurs fibreuses et les lipomes. Les tumeurs fibreuses localisées de la plèvre sont les plus fréquentes. Elles sont majoritairement bénignes. Il s'agit d'une masse unique, le plus souvent de la moitié inférieure du thorax, au contact de la plèvre (Figure 1-1) et parfois intrascissurale, parfois pédiculée et donc mobile avec la position, souvent hétérogène et prenant le contraste.

Tumeurs pariétales

Elles peuvent se manifester comme une masse des parties molles, associée ou non à une atteinte osseuse, ou comme une atteinte isolée de l'os. Cette atteinte osseuse est le plus souvent lytique : déminéralisation, lacune, lyse étendue ou fracture pathologique, mais parfois condensante (tumeur cartilagineuse, certaines métastases).

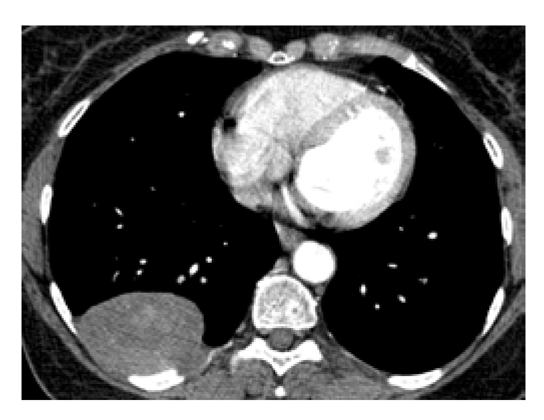


Figure 1-1 **TDM : tumeur fibreuse de la plèvre.**

Pathologie infectieuse

La RT est suffisante dans la majorité des cas. La TDM est utile dans les formes graves lorsqu'il y a une maladie pulmonaire antérieure ou que l'évolution est défavorable. La TDM peut guider des prélèvements endobronchiques ou pulmonaires. Elle peut rechercher une cause locale favorisante et faire le bilan des séquelles.

Pneumonies bactériennes

Les pneumonies bactériennes peuvent être non suppurées comme la pneumonie lobaire faite d'un foyer unique et systématisé et la pneumonie lobulaire (anciennement dénommée broncho-pneumonie) faite de multiples petites condensations lobulaires le long des axes broncho-vasculaires plus ou moins confluents (Figure 1-2). Elles peuvent au contraire être suppurées, comme la pneumonie nécrosante, l'abcès du poumon, les embolies septiques ou les rares gangrènes pulmonaires.

Pneumonies virales et à germes apparentés

Elles se manifestent par un verre dépoli et/ou un épaississement bronchique et péribronchique. Une pneumonie aiguë en verre dépoli chez un sujet à immunité normale est le plus souvent due à un mycoplasme.

Bronchiolites infectieuses

Elles peuvent être d'origine bactérienne ou virale. Elles se manifestent en TDM par des micronodules centrolobulaires (distant de la plèvre d'au moins 2 mm), le plus souvent branchés sur des bronchioles d'amont dilatées, à paroi épaissie et remplies de secrétions.

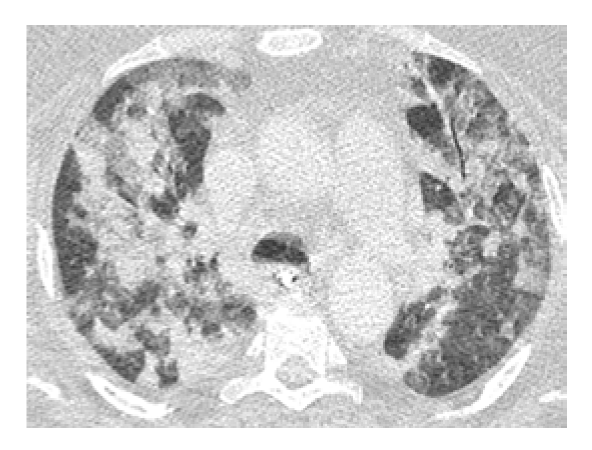


Figure 1-2 **TDM : pneumonie lobulaire bactérienne.**

Tuberculose

Lorsque la TDM est faite dans une tuberculose de primo-infection, elle peut ne rien montrer d'anormal ou mettre en évidence un complexe ganglio-pulmonaire fait d'un chancre d'inoculation (petit nodule ou plus rarement condensation focale) et des adénomégalies à centre hypodense et couronne dense périphérique le plus souvent homolatérales. Cette primo-infection peut se compliquer de dissémination bronchogène (micronodules centrolobulaires regroupés en amas acinaires) ou hématogène (miliaire et dissémination extrathoracique).

La tuberculose pulmonaire est une tuberculose cavitaire avec généralement fistule cavitobronchique expliquant la dissémination bronchogène, faite de foyers de micronodules centrolobulaires prédominant autour des cavités. Ces cavités sont généralement localisées dans les segments apicaux dorsaux du lobe supérieur (85 %) ou dans le segment apical du lobe inférieur (15 %).

Parasitoses

La parasitose la plus fréquente en France, chez le sujet non immunodéprimé, est l'ascaridiose. Cette dernière, comme la toxocarose et la trichinose, donne un syndrome de Löffler fait d'opacités migratrices et transitoires qui régressent spontanément en moins d'un mois. Il peut s'agir de condensations alvéolaires ou d'hyperdensité en verre dépoli à prédominance supérieure et périphérique.

Pneumonies de l'immunodéprimé

Au cours des neutropénies (polynucléaires neutrophiles < 500/mm^3) de courte durée (inferieures à 7 jours) les infections sont principalement bactériennes (pneumocoque et bacille Gram négatif) et parfois virales. Au cours des neutropénies prolongées, les infections fongiques sont les plus fréquentes : aspergillose invasive en premier lieu, et plus rarement candidose. Elles se manifestent principalement par des nodules entourés d'un halo de verre dépoli.

Au cours des lymphopénies (lymphocytes CD4 < 200/mm^3), les infections les plus fréquentes sont bactériennes, tuberculeuses et à pneumocystis. Sur ce terrain, les lésions tuberculeuses peuvent être localisées aux lobes inférieurs et disséminées : miliaire, localisations extrathoraciques. En TDM, la pneumocystose se manifeste par une hyperdensité en verre dépoli parfois associée à des kystes et à un pneumothorax.

Au cours des hypogammaglobulinémies (IgG < 2 g/l), les infections sont pulmonaires bactériennes à germes encapsulés et bronchiques et il s'y associe parfois des bronchectasies.

Pathologie vasculaire

Embolie pulmonaire

L'angioscanner est devenue l'examen de référence dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire. Les signes directs de caillot sont la lacune centrale, la lacune marginée, l'obstruction artérielle et l'élargissement du vaisseau thrombose. Les signes indirects sont : l'épanchement pleural et l'infarctus pulmonaire. Il faut évaluer le retentissement de l'embolie sur la circulation pulmonaire et le cœur droit : diamètre de l'artère pulmonaire, volume des cavités droites, épaisseur du myocarde droit. L'angioscanner peut être complété par un phléboscanner qui explore l'ensemble du système veineux sous-diaphragmatique à la recherche d'une thrombose.

Hémoptysies

La très grande majorité des hémoptysies a pour origine la circulation artérielle systémique. La TDM a pour intérêt de localiser le saignement, de préciser l'étiologie et de suspecter les artères systémiques responsables (Figure 1-3). Les principales étiologies sont la dilatation des bronches, les infections (tuberculose, aspergillome), les tumeurs broncho-pulmonaires et les causes vasculaires diverses.



Figure 1-3 **TDM : grosse artère bronchique droite prévertébrale naissant dans la partie basse de la crosse aortique.**

Pathologie infiltrante diffuse subaiguë ou chronique

L'exploration se fait en coupes millimétriques haute résolution, avec filtre dur et sans injection de produit de contraste sauf exception.

Les étapes du raisonnement TDM sont les suivantes : affirmer la pathologie infiltrante diffuse subaiguë ou chronique (PIDC), lister les lésions « élémentaires », rechercher la lésion prédominante et sa distribution, rechercher les lésions associées, identifier des motifs (associations de lésions) puis des modèles (plusieurs motifs) et en déduire les hypothèses diagnostiques, préciser ensuite la profusion lésionnelle, l'activité de la maladie et son pronostic, assurer la surveillance évolutive et le dépistage des complications, et si besoin, orienter les prélèvements biopsiques.

Les deux PIDC les plus fréquentes sont la sarcoïdose et la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Les principaux signes TDM de la sarcoïdose sont les adénopathies hilaires et médiastinales bilatérales, les micronodules lymphatiques et les épaississements péribronchovasculaires. Plus rarement, il s'agit de condensations alvéolaires et d'hyperdensité en verre dépoli. Dans les formes fibreuses, l'atteinte la plus fréquente est la distorsion bronchique avec ou sans masses de fibrose. Une FPI peut être diagnostiquée sur la TDM lorsque la lésion dominante est faite de réticulations fines et de cavités en rayon de miel avec bronchectasies par traction dans la périphérie des bases et l'absence d'image atypique (Figure 1-4).



Figure 1-4 **TDM : aspect typique de pneumopathie interstitielle commune.**

Pathologie caractérisée par un syndrome obstructif incomplètement réversible

Les trois éléments de la BPCO sont l'atteinte bronchique, l'emphysème et l'atteinte bronchiolaire. Il faut rechercher des lésions associées : cancer ou fibrose pulmonaire. Le syndrome bronchique se caractérise par des signes directs : épaississement des parois bronchiques, bronchectasies, accumulation des sécrétions bronchiques et des signes indirects : distension thoracique, hypoperfusion et troubles de ventilation à type d'atélectasie ou de piégeage expiratoire. L'emphysème est le plus souvent de type centrolobulaire, (supérieur, hétérogène, parfois bulleux, évoluant vers l'hypertension pulmonaire), il est beaucoup plus rarement de type panlobulaire (inferieur, homogène, avec distension majeure, n'évoluant jamais vers l'hypertension pulmonaire). L'atteinte bronchiolaire peut se manifester par des micronodules centrolobulaires (bronchiolite cellulaire) ou par une perfusion en mosaïque avec piégeage expiratoire (bronchiolite constrictive).

Pathologies professionnelles

Pathologie de l'amiante

Les pathologies de l'amiante peuvent être pulmonaires ou pleurales, malignes ou non.

Les pathologies malignes sont le mésothéliome et le cancer broncho-pulmonaire. Les pathologies pleurales non malignes sont les pleurésies bénignes ; les plaques pleurales : surélévations régulières en plateau, calcifiées ou non, et les épaississements pleuraux étendus, bilatéraux et plus ou moins calcifiés. Les pathologies pulmonaires non malignes sont les opacités linéaires en pied de corneille au contact d'une plèvre épaissie, les atélectasies rondes qui associent une masse ronde ou ovalaire au contact d'une plèvre épaissie avec enroulement des vaisseaux et des bronches qui vont d'un pôle de l'opacité au hile et une perte de volume du lobe concerné ; l'asbestose qui comprend des opacités linéaires arciformes sous pleurales, des polygones septaux puis des réticulations fines et des cavités jointives en rayon de miel.

Pneumoconiose du mineur de charbon

Les micronodules de 2 à 5 mm de diamètre, parfois calcifiés, sont le signe TDM de cette pneumoconiose (Figure 1-5). Ces micronodules prédominent dans les territoires postérieurs des lobes supérieurs. À l'échelle du lobule pulmonaire secondaire, la prédominance peut être centrolobulaire ou sous pleurale. Des masses ovales et à contours irréguliers peuvent être associées aux micronodules. Les masses volumineuses sont souvent nécrosées avec ou sans cavitation. Il y a parfois un certain degré de distorsion pulmonaire.



Figure 1-5 **TDM : silicose, micronodules denses à contours nets.**

Radiologie thoracique interventionnelle

La TDM peut guider certains gestes : ponctions transthoraciques, drainages thoraciques, pose d'un stent cave supérieur. Elle simplifie les

embolisations artérielles systémiques en précisant l'origine des artères à emboliser. Elle oriente de multiples prélèvements bronchiques, pleuraux ou pulmonaires à visée bactériologique, cytologique ou tissulaire quelle que soit la voie d'abord.

La TDM a également pour intérêt de localiser précisément les sondes, les cathéters, etc.

INDICATIONS DE L'IRM EN PATHOLOGIE THORACIQUE

• En pathologie thoracique, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est soit un examen de remplacement de la TDM lorsque celle-ci est contre-indiquée, soit un examen de seconde intention pour compléter les informations fournies par la TDM.

• En pathologie tumorale, l'IRM a quelques indications : les tumeurs de l'apex, la distinction entre tumeur et pneumonie obstructive, le bilan d'extension initial par IRM dynamique après injection de gadolinium ou par IRM de diffusion.

• En pathologie vasculaire, l'IRM permet de faire le bilan de la maladie thromboembolique lorsque la TDM est contre-indiquée. Dans l'hypertension pulmonaire, l'étude morphologique permet la recherche d'une cause, en particulier thromboembolique et l'étude fonctionnelle permet de mesurer le débit artériel pulmonaire et la fonction ventriculaire droite.

• En pathologie bronchique, elle est particulièrement utile dans la mucoviscidose pour réduire l'irradiation des patients.

• En pathologie pulmonaire, elle permet de caractériser certaines lésions : masses silicotiques, tuberculome, aspergillome, bronchocèle. L'étude du parenchyme pulmonaire protonique ou avec des gaz polarisés est un domaine de recherche.

TEP-SCANNER AU FDG EN PATHOLOGIE THORACIQUE

PRINCIPE

Le TEP-scanner est un examen d'imagerie hybride permettant le couplage d'une imagerie fonctionnelle (TEP) à une imagerie anatomique

(scanner). L'utilisation du traceur ^{F}18-FDG repose sur l'hypermétabolisme du glucose de la cellule néoplasique induit par un fonctionnement exagéré de la glycolyse. Cette augmentation est en relation avec l'expression accrue de transporteurs membranaires du glucose (GLUT) et l'augmentation de l'activité des enzymes de la glycolyse. La fixation de FDG est donc en relation avec l'activité proliférative du tissu tumoral et avec le nombre de cellules tumorales viables. Cette augmentation du métabolisme du glucose n'est pas spécifique des tumeurs malignes et peut être observée dans les tumeurs bénignes et les processus inflammatoires ou infectieux.

RÉALISATION PRATIQUE DE L'EXAMEN

• Patient à jeun de 4-6 heures.

• Vérification de la glycémie capillaire. Elle doit être inférieure à 1,40 g/l. L'examen n'est pas réalisable si le patient est perfusé avec du sérum glucosé.

• Injection du traceur radioactif (dose : 3,5 MBq/kg) par voie IV puis patient allongé, au repos et au chaud.

• Acquisition des images 1 heure après injection.

• Examen d'imagerie irradiant : dose efficace de l'ordre de 10 mSv.

ANALYSE DE L'IMAGE

• On obtient une image de la répartition du traceur dans l'ensemble du corps. Deux types d'évaluation peuvent être utilisés : interprétation visuelle de la captation relative par rapport au tissu adjacent ou interprétation semi-quantitative avec le SUV (*standardized uptake value*)

• Fixation physiologique du FDG : cerveau, myocarde, muscles en activité, glandes salivaires, tube digestif (fixation modérée et inconstante), voies excrétrices urinaires et vessie (élimination physiologique).

• Seuil de détection de l'ordre de 8 mm.

INDICATIONS

Diagnostic de malignité des nodules pulmonaires isolés

• Un nodule pulmonaire tissulaire supérieur à 1 cm, sans critère définitif de bénignité au scanner justifie une exploration en TEP-FDG (niveau de preuve A) (Figure 1-6).

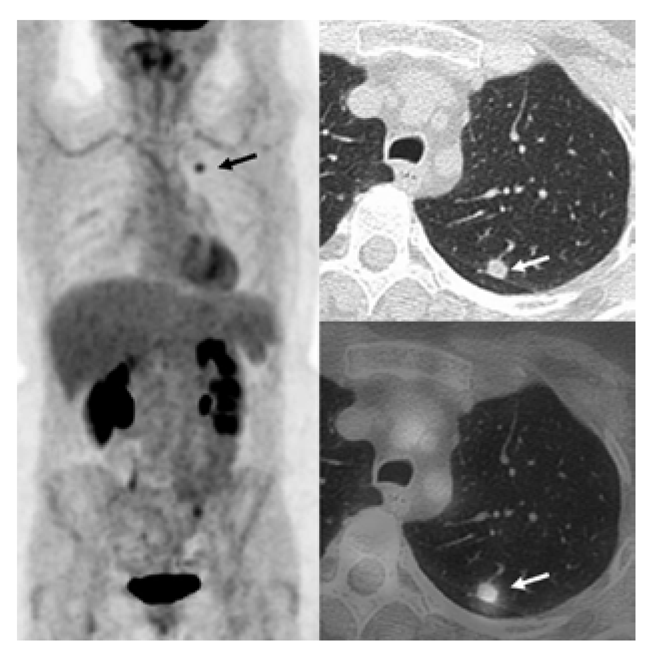


Figure 1-6 **TEP-scanner : nodule pulmonaire hyperfixant lobaire supérieur gauche : carcinome à grandes cellules.**

• Performances : sensibilité : 97 %, spécificité : 78 %, valeur prédictive positive : 91 %, et valeur prédictive négative : 90 %.

• Faux positifs : infection (tuberculose, histoplasmose), granulomatoses, tumeurs bénignes avec une certaine activité métabolique (hamartome), inflammation (pneumonie post-radique), nodules rhumatoïdes.

• Faux négatifs : adénocarcinomes de type bronchiolo-alvéolaire, adénocarcinomes bien différenciés et tumeurs carcinoïdes. Lésion de petite taille (effet de volume partiel).

• Pour les nodules infracentimétriques ou en verre dépoli (total ou partiel), la fixation de FDG est variable et donc moins fiable dans la différenciation bénin/malin.

• En cas d'antécédents de pathologie tumorale, même une faible fixation (inférieure au bruit de fond du médiastin) doit être considérée comme suspecte.



Figure 1-7 **TEP-scanner : adénocarcinome pulmonaire de stade IV : lésion hyperfixante du poumon droit avec métastases ganglionnaires médiastinales bilatérales et métastase osseuse unique du fémur gauche.**

• Il faut se rappeler que la valeur prédictive du TEP dépend de la probabilité prétest de malignité du nodule. Si elle est faible, un TEP négatif réduit la probabilité à environ 1 % et justifie une attitude de surveillance. En revanche, si la probabilité prétest est élevée, un TEP négatif réduit la probabilité de malignité à seulement 14 %. Dans ces cas, une biopsie ou une résection apparaît plus appropriée.

Bilan d'extension des cancers bronchiques non à petites cellules

• Le TEP-scanner est indiqué dans la détermination de l'extension locorégionale et à distance, notamment surrénalienne, des cancers broncho-pulmonaires (niveau de preuve A) (Figure 1-7).

• Concernant l'extension ganglionnaire médiastinale, la valeur prédictive négative est bonne mais la valeur prédictive positive est faible. Les faux positifs sont courants, notamment dans un contexte de pneumonies interstitielles diffuses, d'antécédents de sarcoïdose, de tuberculose ou de silicose. Une fixation doit donc toujours être prouvée histologiquement.

• L'analyse combinée du scanner et du TEP est essentielle. En effet, un TEP négatif en regard d'une adénomégalie supérieure à 1 cm conduit à un risque de faux négatif dans 15 % des cas. Ce risque tombe à 4 % lorsque les ganglions sont de taille normale (< 10 mm).

• Il n'y a pas d'indication pour la recherche de métastases cérébrales (accord d'experts) car le FDG se fixe physiologiquement de façon intense sur le cerveau.

Autres indications dans les cancers pulmonaires

• Optimisation des volumes irradiés des cancers pulmonaires : le TEP peut être réalisé en complément du scanner afin d'optimiser la définition des volumes irradiés dans les tumeurs pulmonaires (niveau de preuve B).

• Apport pronostique : le SUVmax est un paramètre pronostique indépendant des cancers bronchiques non à petites cellules. Il est possible qu'une forte fixation initiale conduise à conseiller une chimiothérapie adjuvante même au stade IA.

• Évaluation thérapeutique : la mesure du SUVmax peut être réalisée pour évaluer la réponse thérapeutique sous réserve d'un examen TEP préthérapeutique réalisé dans les mêmes conditions. Les délais recommandés sont de 3 semaines pour une chimiothérapie et de 4 mois après la fin de la radiothérapie (niveau de preuve B).

• Évaluation des récidives : le TEP-scanner peut être utilisé pour faire la différence entre des modifications post-thérapeutiques causées par la chirurgie ou la radiothérapie et une récidive tumorale.

DIAGNOSTIC DE MALIGNITÉ DES LÉSIONS PLEURALES

La TEP peut être utilisé pour le diagnostic de malignité des lésions pleurales (niveau de preuve B2) avec des risques de faux positifs :

granulomes, pleurésie bénigne chronique, réaction inflammatoire post-talcage ; et de faux négatifs : essentiellement en cas de faible épaisseur de la lésion (effet de volume partiel).

PATHOLOGIES INFLAMMATOIRES

• Sarcoïdose : le TEP-scanner peut être utilisé en pratique clinique dans la recherche d'un site de biopsie cliniquement occulte, la recherche d'une activité résiduelle dans les stades fibreux (Figure 1-8). La recherche d'une atteinte cardiaque active doit se faire après préparation du patient (régime sans glucides).

• Vascularite : le TEP-scanner est utile dans le bilan des vascularites des gros vaisseaux, essentiellement maladie de Horton et Takayashu.

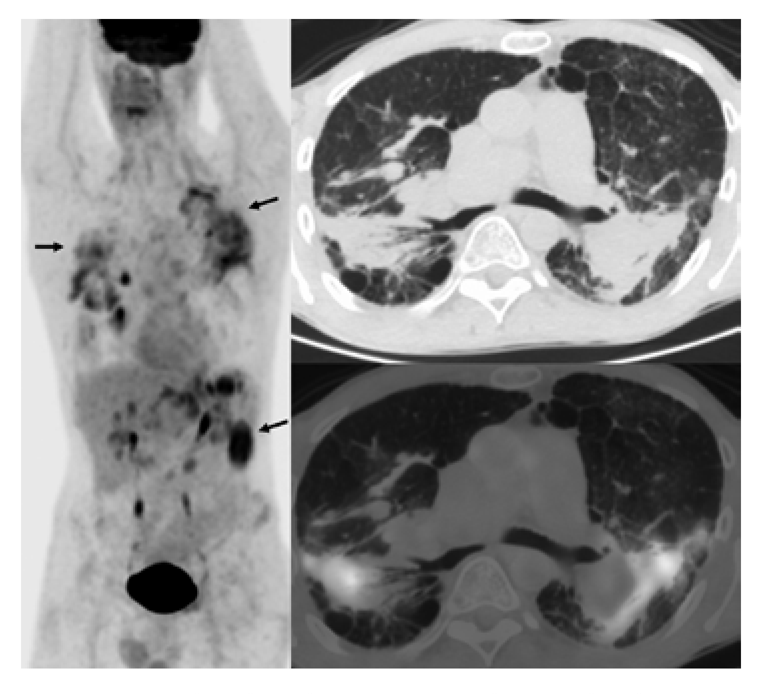


Figure 1-8 **Sarcoïdose de stade IV avec signes d'activité dans le poumon et la rate**.

SCINTIGRAPHIE PULMONAIRE

INDICATION ESSENTIELLE : DIAGNOSTIC D'UNE EMBOLIE PULMONAIRE

Principe

L'examen s'effectue en deux temps :

– étude de la ventilation pulmonaire (V) après inhalation d'un gaz radioactif (81 mKr) ou d'une suspension gazeuse radioactive (aérosol de 99 mTc) qui va se distribuer dans les alvéoles pulmonaires ;

– étude de la perfusion pulmonaire (P) après l'injection lente intra veineuse de particules radioactives (macro-agrégats d'albumine [MAA] marqués par le 99 m-Tc, produit dérivé du sang) qui vont être piégés dans les capillaires pulmonaires.

Précautions

• Diminution des activités administrées en cas de grossesse. Allaitement arrêté pendant 48 heures.

• Diminution de l'activité de MAA en cas d'hypertension artérielle pulmonaire et de shunt droite-gauche.

• Le patient doit être capable de supporter une immobilisation dorsale d'une vingtaine de minutes. L'inhalation du gaz radioactif ne demande aucun effort important mais nécessite la coopération du patient.

• Activité injectée : aérosol : 20-30 MBq, MAA : 80-360 MBq.

• Irradiation corporelle totale faible 2-6 mSv.

Analyse de l'image (Figure 1-9)

• Les images étaient classiquement réalisées en mode planaire (6 incidences). Aujourd'hui, les acquisitions tomographiques devraient systématiquement les remplacer en raison d'une meilleure sensibilité (recommandations EANM 2009). Les images tomographiques doivent être analysées en incidence frontale, sagittale et coronale à la recherche de lacune perfusionnelle à ventilation conservée (discordance V/P).

• Critères EANM (juin 2009)

– Présence d'EP : discordance V/P de topographie vasculaire (lacune triangulaire à base pleurale dans un territoire artériel) sur au moins un segment (Figure 1-9) ou deux sous-segments.

– Absence d'EP : perfusion normale, anomalies concordantes ou de discordance inverse en ventilation et perfusion, discordance

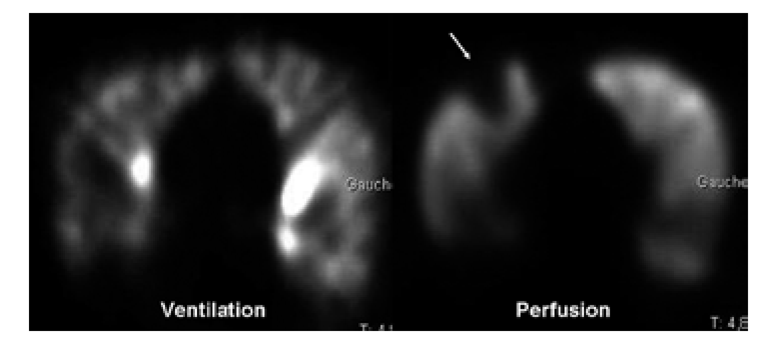


Figure 1-9 **Tomoscintigraphie : embolie pulmonaire segmentaire du lobe supérieur droit.**

V/P qui n'a pas la topographie vasculaire d'un lobe, segment ou sous-segment.

- Examen non diagnostique dans les autres cas.
- Pour conforter le diagnostic, il est recommandé de prendre en compte la probabilité prétest (probabilité clinique, D-dimères, radiographie du thorax ou scanner).

AUTRES INDICATIONS

- Évaluation fonctionnelle préopératoire.
- Recherche de shunt droite-gauche.

POUR EN SAVOIR PLUS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Principale indications et « non-indications » de la radiographie du thorax. Rapport d'évaluation technologique, février 1999.

MARTINAGE A, BRAUNER M, LE CONTE P, DELAVOYE A, DUCROS L. Stratégies d'imagerie thoracique en traumatologie et ne pathologie médicale. L'imagerie et l'urgence. Journées scientifiques de la Société française de médecine d'urgence, 2011 : 191-213.

PADOVANI B, METGE L, MEUNIER C et al. *Imagerie thoracique de l'adulte et de l'enfant*, 2e éd. Paris, Elsevier-Masson, 2013, 1056 p.

Chapitre 2

Explorations fonctionnelles respiratoires

EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES DE REPOS

T. Gille, F. Lhuissier,
C. Planès et C. Lamberto

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) comprennent l'ensemble des examens permettant d'explorer le fonctionnement et l'efficacité de l'appareil respiratoire. Elles permettent de diagnostiquer une anomalie fonctionnelle, d'en quantifier la sévérité et d'en surveiller l'évolution. Elles constituent une aide à l'évaluation du pronostic et à la prise en charge de nombreuses pathologies respiratoires (Tableau 2-I).

VOLUMES PULMONAIRES ET DÉBITS GAZEUX AU SEIN DES VOIES AÉRIENNES

Variables mesurées

Volumes

Les *volumes pulmonaires mobilisables* représentent la capacité vitale (CV), lente ou forcée (CVL, CVF), qui est la somme du volume courant (VT) mobilisé lors d'un cycle respiratoire normal et des volumes de réserve inspiratoire (VRI) et expiratoire (VRE). La CVF est utilisée dans de nombreuses études car elle est plus rapide à réaliser. Toutefois, c'est un paramètre moins robuste que la CVL (CVF diminuée par rapport à la CVL en cas d'obstruction ou de réalisation imparfaite des cycles forcés). Les *volumes non mobilisables* sont le volume

Tableau 2-I **Indications, contre-indications et conditions de réalisation des explorations fonctionnelles respiratoires de repos.**

Indications	Bilan étiologique en cas de symptômes respiratoires (dyspnée, toux) Diagnostic d'une anomalie fonctionnelle : – au cours d'une maladie respiratoire – au cours de maladies extrapulmonaires susceptibles de retentir sur l'appareil respiratoire Dépistage d'une anomalie fonctionnelle dans un contexte de maladie respiratoire familiale Évaluation préopératoire de la fonction respiratoire (notamment en cas de chirurgie thoracique) Quantification de la sévérité de l'atteinte fonctionnelle : – évaluation initiale – évolution d'une anomalie (spontanée, sous traitement, après une procédure chirurgicale) Surveillance du retentissement fonctionnel respiratoire de diverses conditions environnementales : – tabagisme et exposition à d'autres aérocontaminants – traitement potentiellement pneumotoxique – contraintes mécaniques ou barométriques (par exemple plongée sous-marine) Mesure de la réactivité bronchique lors de tests de provocation bronchique
Contre-indications	Pneumothorax récent Hémoptysie récente Tuberculose bacillifère Pathologie respiratoire aiguë (par exemple pneumopathie infectieuse) ou décompensée (par exemple crise d'asthme) Infarctus du myocarde récent, pathologie cardiaque aiguë ou décompensée Asthénie majeure, incapacité de comprendre ou de réaliser les tests Douleur buccale ou thoraco-abdominale mal soulagée par les antalgiques
Conditions de réalisation	Noter tous les traitements pouvant interagir avec l'appareil respiratoire[1] (pas de traitement bronchodilatateur dans les heures, voire les jours, précédant un test de provocation, selon la demi-vie du produit considéré) Sujet avec état respiratoire stable Sujet conscient et coopérant, apte à comprendre les consignes Sujet pouvant se tenir en position assise, pouvant réaliser des cycles respiratoires « forcés » Prise préalable d'antalgiques en cas de douleur buccale ou thoraco-abdominale Éviter avant les épreuves : alcool ou autres psychotropes, tabac, jeûne, repas copieux, exercice intense

[1] La recherche d'une réversibilité lors d'EFR « initiales » impose également l'arrêt des traitements bronchodilatateurs ; toutefois, pour le suivi d'un asthme par exemple, il est utile de renouveler les EFR sans interruption du traitement de fond afin de mieux juger de l'évolution.

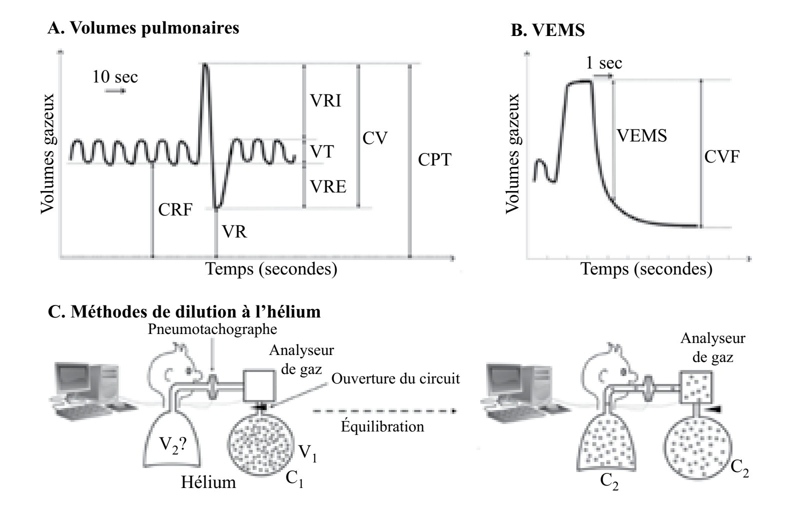


Figure 2-1 **Principe de la spirométrie débitmétrique.**
L'élément principal de la spirométrie débitmétrique est le pneumotachographe, permettant de mesurer en continu le débit de gaz mobilisé par le sujet, et d'en déduire par intégration la valeur des volumes mobilisables. L'hélium est un gaz inerte, peu soluble dans le sang et ne se combinant pas avec l'hémoglobine ; lorsqu'il est inhalé il ne traverse quasiment pas la barrière alvéolo-capillaire, son volume se répartit entre le système et le volume pulmonaire. Le volume V_2 en fin d'expiration normale correspond à la CRF (le volume V_1 du système est connu, les concentrations C_1 et C_2 sont mesurées par l'analyseur de gaz). Attention, cette méthode peut sous-estimer les volumes non mobilisables en cas d'obstruction sévère, avec des zones peu ou pas ventilées (par exemple bulles d'emphysème). CRF : capacité résiduelle fonctionnelle ; VR : volume résiduel ; VRI : volume de réserve inspiratoire ; VT : Tidal volume (volume courant) ; VRE : volume de réserve expiratoire ; CVL : capacité vitale lente ; CPT : capacité pulmonaire totale ; VEMS : volume maximal expiré en une seconde ; CVF : capacité vitale forcée.

résiduel (VR) et les volumes qui le comprennent : capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) correspondant à la position de repos du système thoraco-pulmonaire en fin d'expiration normale, et capacité pulmonaire totale (CPT) se composant de la somme de la CV et du VR (Figure 2-1).

Débits maximaux

Ils sont mesurés lors de mouvements respiratoires forcés. Les *débits moyens* regroupent le volume expiré maximal durant la première seconde

(VEMS) et son équivalent inspiratoire (VIMS), ainsi que les débits maximaux médians (DEMM ou DEM_{25-75}, DIMM ou DIM_{25-75}). Le VEMS reflète l'état des bronches de gros et moyen calibre. Le rapport VEMS/CVL correspond au rapport de Tiffeneau. Les *débits instantanés* sont les débits de pointe (DEP et DIP) et les débits maximaux à différents niveaux de la CVF (DEM_{25}, DEM_{50}, DEM_{75}, DIM_{25}, DIM_{50}, DIM_{75}. DEM_{25}, DEM_{50} et DEMM) sont relativement indépendants de l'effort du sujet et sont couramment appelés débits « distaux » car ils reflètent l'état des bronches de petit calibre (*voir* Figure 2-1, Figure 2-2).

Résistances

On mesure les résistances totales et les résistances spécifiques des voies aériennes (indépendantes du volume pulmonaire). Les conductances leur sont inversement proportionnelles telles que C = 1/R (Figure 2-3).

Techniques de mesure

Spirométrie

Le pneumotachographe mesure en continu le débit de gaz mobilisé par le sujet. L'intégration de ces débits en fonction du temps permet de calculer les volumes mobilisables. Les volumes non mobilisables ne sont pas accessibles par spirométrie simple, leur mesure nécessite de réaliser une pléthysmographie ou une dilution à l'hélium (*voir* Figures 2-1 et 2-3).

Pléthysmographie

Cette technique est complémentaire d'une spirométrie simple, permettant de mesurer la CRF du sujet et d'en déduire ses volumes non mobilisables. C'est également la méthode de référence pour la mesure des résistances des voies aériennes en pneumologie adulte (*voir* Figure 2-3).

Courbe débit-volume

C'est une autre représentation des données de la spirométrie forcée, elle représente les débits respiratoires instantanés en fonction de la CVF. Sa forme peut être caractéristique d'une anomalie fonctionnelle (*voir* Figures 2-3 et 2-4).

Test de réversibilité

En cas de trouble ventilatoire obstructif (TVO), on fait inhaler au sujet un β_2-agoniste d'action rapide et/ou un anticholinergique avant de renouveler les épreuves afin de rechercher une amélioration des paramètres (notamment du VEMS en spirométrie, mais la comparaison

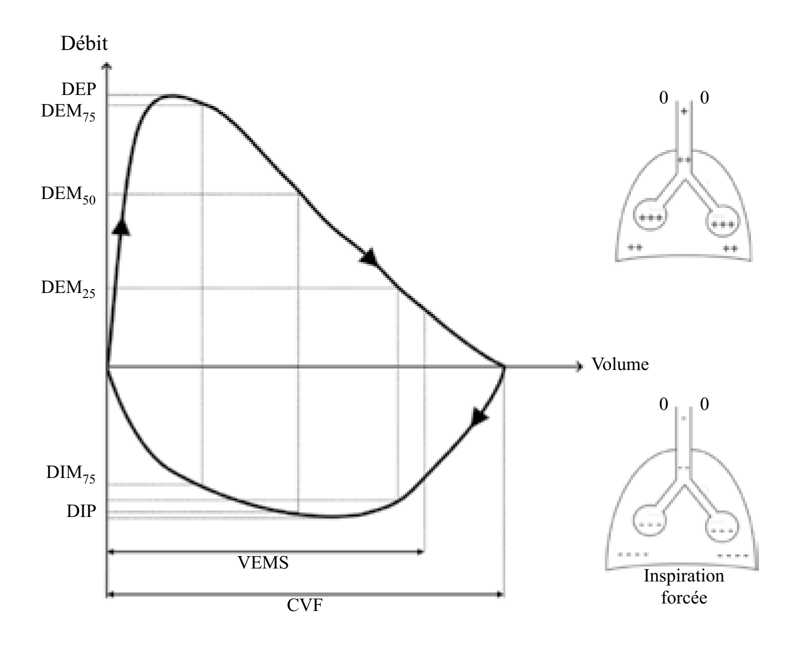


Figure 2-2 **Courbe débit-volume.**

Les débits respiratoires instantanés mesurés lors de la spirométrie sont rapportés à la CVF. Les débits de pointe correspondent aux plus grands débits instantanés en expiration (DEP) et en inspiration (DIP). Cette courbe permet également de repérer les débits maximaux à différents niveaux de la CVF, par exemple le DEM_{25} lorsque ¾ du volume gazeux correspondant à la CVF ont été expirés (volume mobilisable restant = 25 % de la CVF). Les débits maximaux médians expiratoires et inspiratoires (DEMM ou $DEM_{25\text{-}75}$, et DIMM ou $DIM_{25\text{-}75}$), moyennés entre 25 et 75 % de la CVF, ne sont pas représentés sur la courbe. Le VEMS peut être « artificiellement » reporté sur l'axe des volumes, il correspond au volume maximal expiré par le sujet en une seconde.

DEP : débit expiratoire de pointe ; DEM_{25} : débit expiratoire maximal à 25 % de la CVF ; DEM_{50} : débit expiratoire maximal à 50 % de la CVF ; DEM_{75} : débit expiratoire maximal à 75 % de la CVF ; CVF : capacité vitale forcée ; VEMS : volume maximal expiré en une seconde ; DIP : débit inspiratoire de pointe ; DIM_{25} : débit inspiratoire maximal à 25 % de la CVF ; DIM_{50} : débit inspiratoire maximal à 50 % de la CVF ; DIM_{75} : débit inspiratoire maximal à 75 % de la CVF.

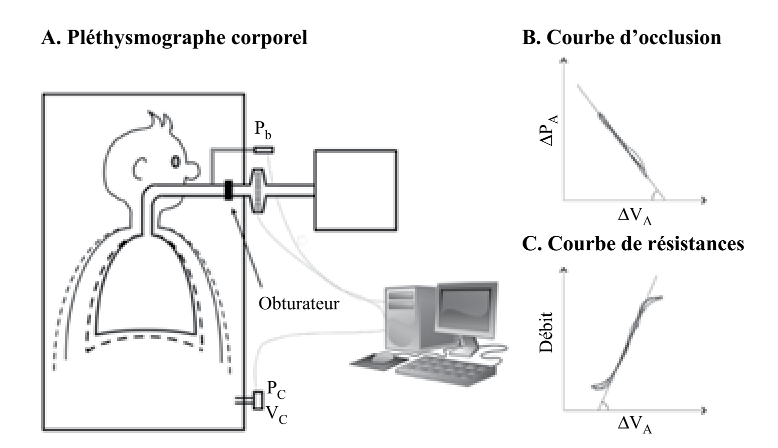


Figure 2-3 **Principe de la pléthysmographie.**
Le pléthysmographe corporel est une cabine étanche et indéformable dans laquelle le sujet réalise des mouvements respiratoires contre une occlusion des voies aériennes. Il permet de mesurer le volume gazeux thoracique (VGT) ou « CRF pléthysmographique ». L'ampliation thoracique fait varier la pression alvéolaire (P_A) et le volume alvéolaire (V_A). Les variations de pression et de volume dans la cabine (DP_c et DV_c) permettent de mesurer DV_A, alors que les variations de pression à la bouche (DP_b) reflètent DP_A. Selon la loi de Boyle-Mariotte statuant que P × V = constante, on obtient $P_b \times VGT = (P_b + DP_A) \times (VGT + DV_A)$, soit $VGT = -(dV_A/dP_A) \times P_b$. Le VGT dépend donc de la relation entre dV_A et dP_A, c'est-à-dire de la pente de la courbe d'occlusion. Cette méthode de détermination de la CRF est plus fiable qu'une spirométrie avec dilution à l'hélium car elle ne méconnaît pas d'éventuelles zones mal ventilées.
Le calcul des résistances des voies aériennes (relation P_A/débits) nécessite à la fois la pente de la courbe de résistances (relation DV_A/débits) et la pente de la courbe d'occlusion. Une seule des deux pentes non fiable invalide la mesure des résistances.
VGT : volume gazeux thoracique ; CRF : capacité résiduelle fonctionnelle.

des conductances peut également apporter des informations utiles). L'absence de réversibilité ne préjuge pas d'une inefficacité clinique des traitements bronchodilatateurs.

Test de provocation

C'est une procédure potentiellement dangereuse (risque de bronchospasme) réservée aux asthmes de diagnostic difficile, ou dans le cadre d'expertises (notamment certains dossiers de maladie professionnelle) ou de protocoles de recherche.

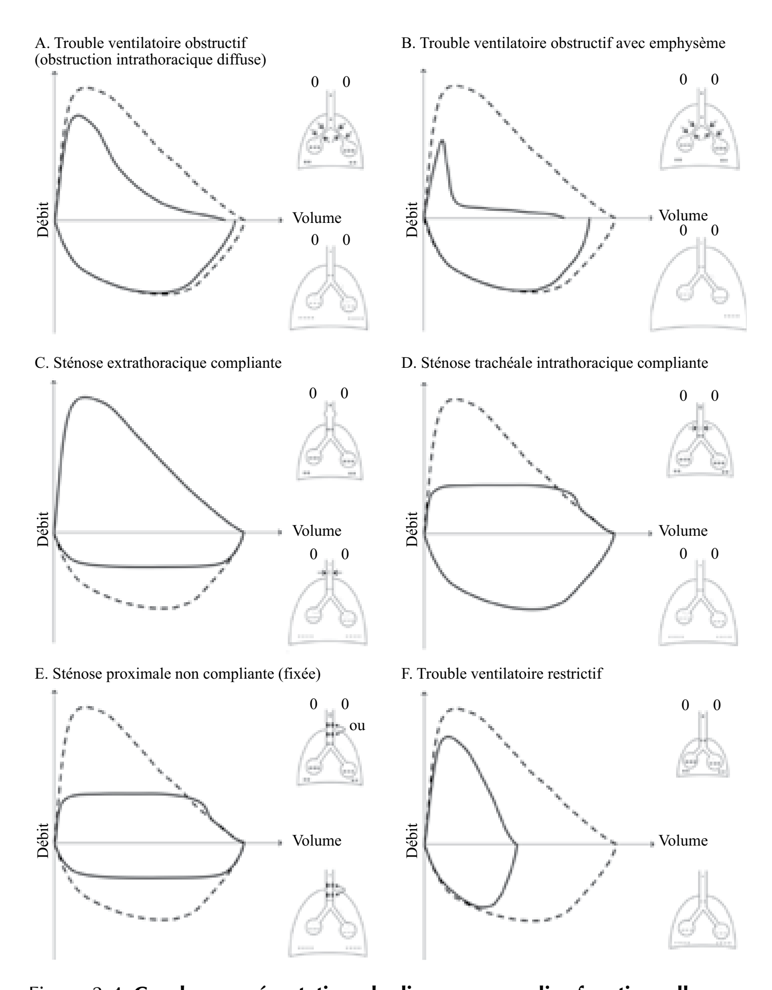


Figure 2-4 **Courbes représentatives de diverses anomalies fonctionnelles.**

Réalisée lorsque la spirométrie avec test de réversibilité n'a pas été concluante, elle consiste à rechercher une hyperréactivité bronchique par l'inhalation d'une substance broncho-constrictrice (métacholine, histamine, ou substance spécifique du milieu professionnel) à dose progressivement croissante. Elle est nécessairement effectuée sous surveillance médicale, et suivie de l'inhalation de bronchodilatateurs.

Interprétation des résultats, critères diagnostiques et pronostiques

Les volumes gazeux doivent être mesurés dans les conditions BTPS (*body temperature and pressure saturated*), c'est-à-dire les conditions de pression et température régnant dans les poumons, avec un gaz saturé en vapeur d'eau. Les valeurs mesurées chez des sujets sains sont très variables. Outre l'ethnie du sujet, elles dépendent principalement de l'âge, du sexe et de la stature : il est donc nécessaire d'établir les valeurs attendues chez un sujet en fonction de ces paramètres. Ainsi, chaque résultat est non seulement exprimé en valeur absolue, mais surtout en pourcentage de la valeur moyenne théorique ainsi qu'en comparaison aux limites inférieure et supérieure de la normale.

Avant toute interprétation, il est indispensable d'analyser les épreuves afin de savoir si l'exécution a été optimale, et d'évaluer ainsi la fiabilité des résultats.

Trouble ventilatoire restrictif

Il est défini par une CPT plus basse que la limite inférieure de la normale, inférieure à 80 % de sa théorique moyenne. L'importance de l'amputation de la CPT permet également d'évaluer la sévérité du trouble ventilatoire restrictif (TVR). La courbe débit-volume peut prendre une forme « en cloche » (*voir* Figure 2-4 et Tableau 2-II). Le TVR est dit homogène si les volumes mobilisables et non mobilisables sont diminués dans les mêmes proportions (avec un rapport VR/CPT normal). Lors du suivi longitudinal d'une fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), la modification de la CV (ou de la CVF) est le paramètre fonctionnel le plus représentatif de l'évolution de la maladie, significative si elle est supérieure à 10 % de la valeur théorique (ou à la rigueur de la valeur initiale). Une diminution de 5 % de la valeur théorique, dite « marginale », est moins spécifique à titre individuel. Ces critères peuvent être utilisés par analogie dans d'autres pneumopathies infiltrantes diffuses (PID), notamment la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS). Toutefois, ils ne sont pas validés dans le suivi d'une sarcoïdose qui nécessite une interprétation composite avec la clinique et l'imagerie.

Trouble ventilatoire obstructif

Il est défini stricto sensu par un rapport de Tiffeneau plus bas que la limite inférieure de la normale, soit VEMS/CVL inférieur à 90 % de sa théorique. La définition d'un rapport VEMS/CVL inférieur à 0,7 en valeur absolue tend à être abandonnée car elle est inexacte aux âges extrêmes. L'utilisation courante du rapport VEMS/CVF est moins sensible, car la réduction de CVF (fréquente en cas de TVO) augmente

Tableau 2-II **Diagnostic, pronostic et étiologies des différentes anomalies fonctionnelles retentissant sur les volumes et les débits.**

Anomalies fonctionnelles	**Critères diagnostiques**	**Évaluation de la sévérité**	**Principales étiologies**
Trouble ventilatoire restrictif	CPT < 80 % théorique	Léger : 70 % th. ≤ CPT < 80 % th. Moyen : 60 % th. ≤ CPT < 70 % th. Sévère : 50 % < CPT < 60 % th. Très sévère : CPT < 50 % th.	Diminution de la compliance du parenchyme pulmonaire : pneumopathies infiltrantes diffuses, séquelle « fibreuse » (infection, radiothérapie...) Chirurgie d'exérèse (lobectomie, pneumonectomie) Diminution de la compliance de la paroi thoracique : épanchement ou épaississement pleural, collapsothérapie, cyphoscoliose, spondylarthrite ankylosante, thoracoplastie, ostéosynthèse vertébrale, obésité morbide Dysfonction neuromusculaire : paralysie ou hernie diaphragmatique[1], séquelle de poliomyélite, maladies neuro-musculaires (sclérose latérale amyotrophique...)
Distension thoracique	CPT > 120 % théorique et VR/CPT augmenté[2]	(Selon les volumes)	Trouble ventilatoire obstructif (a fortiori en cas d'emphysème)
Trouble ventilatoire obstructif	VEMS/CVL < 90 % théorique[3]	Sévérité d'une BPCO (classification GOLD) Léger : VEMS ≥ 80 % th. Moyen : 50 % th. ≤ VEMS < 80 % th. Sévère : 30 % th. ≤ VEMS < 50 % th. Très sévère : VEMS < 30 % th. Sévérité d'un TVO d'étiologie autre Léger : VEMS ≥ 70 % th. Moyen : 60 % th. ≤ VEMS < 70 % th. Important : 50 % th. ≤ VEMS < 60 % th. Sévère : 35 % th. ≤ VEMS < 50 % th. Très sévère : VEMS < 35 % th.	Association à des degrés divers d'une accumulation de sécrétions bronchiques, d'un épaississement de la paroi ± d'un bronchospasme : BPCO, asthme, dilatation des bronches (dont mucoviscidose), bronchiolite, sarcoïdose[4] Bronchomalacie (idiopathique, post-infectieuse, polychondrite atrophiante ...). Sténoses bronchiques multiples (Wegener, sarcoïdose[4], Crohn ...) Destruction du parenchyme pulmonaire avec perte de la traction radiale exercée sur les bronches (emphysème, histiocytose X, lymphangioléiomomatose) Compression bronchique proximale bilatérale : histoplasmose, tuberculose, plus rarement sarcoïdose[4], tumeur médiastinale
Trouble ventilatoire mixte	CPT < 80 % théorique et VEMS/CVL < 90 % théorique	(Selon le VEMS résultant : *voir* TVO)	(Mécanismes mixtes)[5]

Tableau 2-II *(suite)*

Anomalies fonctionnelles	Critères diagnostiques	Évaluation de la sévérité	Principales étiologies
Obstruction de la trachée et des voies aériennes supérieures	Diminution des débits maximaux inspiratoires (voies aériennes extrathoracique) ou expiratoires (trachée intrathoracique)[6]	(Selon les débits)	Sténose laryngée (œdème, tumeur, dysfonction des cordes vocales, sarcoïdose laryngée ...) Sténose trachéale (post-intubation, post-trachéotomie, post-infectieuse, tumeur intraluminale, compression extrinsèque, Wegener, sarcoïdose, Crohn ...) Trachéomalacie (idiopathique, polychondrite atrophiante ...)
Diminution du transfert	TLCO < 80 % théorique	Léger : 80 % th. ≤ TLCO < 60 % th. Moyen : 60 % th. ≤ TLCO < 40 % th. Sévère : TLCO < 40 % th. Très sévère : TLCO < 30 % th.	Anémie Trouble ventilatoire (obstructif et/ou restrictif) Trouble de la diffusion alvéolo-capillaire : emphysème, pneumopathie infiltrante diffuse (PID), vascularite pulmonaire, hypertension pulmonaire, embolie pulmonaire

[1] Une paralysie diaphragmatique entraîne typiquement un TVR portant exclusivement sur les volumes mobilisables, avec une CRF normale (parenchyme et paroi thoracique sains) et une augmentation relative du VR. La suspicion peut être étayée par la diminution de la CV en position couchée ≤ 20 % par rapport à sa valeur en position assise, et une diminution des pressions générées à l'inspiration (mesurées lors d'épreuves dédiées). Le diagnostic sera affirmé par l'électromyogramme du diaphragme.
[2] Les grands volumes physiologiques sont homogènes (VR/CPT normal)
[3] La définition du trouble ventilatoire obstructif comme étant une diminution du rapport VEMS/CVL inférieur à 0,7 en valeur absolue n'est valable que pour des sujets d'âge moyen.
[4] Environ un tiers des sarcoïdoses peut présenter un trouble ventilatoire obstructif dont les mécanismes sont multiples et généralement intriqués.
[5] Notamment les pneumopathies infiltrantes diffuses pouvant par ailleurs donner un TVO (sarcoïdose, histiocytose X, lymphangioléiomyomatose).
[6] La diminution porte sur les débits inspiratoires (VA extrathoraciques) ou expiratoires (trachée intrathoracique), voire les deux en cas de lésion fixée (non compliante).
[7] Pour TLCO < 30 %, on observe fréquemment une désaturation de repos.
CPT : capacité pulmonaire totale ; VR : volume résiduel ; VEMS : volume maximal expiré en une seconde ; CVL : capacité vitale lente ; TLCO : facteur de transfert pulmonaire du monoxyde de carbone.

« artificiellement » le rapport. En cas de TVO, on doit rechercher une *réversibilité* après inhalation de bronchodilatateurs, définie par une amélioration du VEMS > 200 ml · sec^{-1} et > 12 % de sa valeur initiale (la diminution des résistances d'un facteur 2 peut également être un critère). La sévérité du TVO est estimée en fonction de la diminution du VEMS (on retient pour cela la meilleure épreuve). Un TVO peut être associé à une majoration du VR au détriment de la CV, et ce d'autant plus qu'il est sévère ; au maximum, les volumes non mobilisables peuvent augmenter au point de réaliser une distension thoracique avec une CPT supérieure à 120 % de sa théorique et augmentation du rapport VR/CPT (*voir* Figure 2-4 et Tableau 2-II). Lors du suivi longitudinal d'un TVO, l'évolution est comparée au déclin normal du VEMS chez un sujet sain non tabagique, qui est de 10 à 50 ml/an. Une modification du VEMS ≥ 10 % de sa valeur théorique peut probablement être considérée comme significative.

Parfois, une obstruction débutante prédominant sur les voies aériennes distales peut ne pas retentir sur le VEMS au point d'abaisser anormalement le rapport de Tiffeneau. On peut alors s'aider pour conclure d'une courbe débit-volume de forme concave (témoin de la diminution des débits expiratoires distaux), d'une CVF réduite par rapport à la CVL, d'une modification de la répartition des volumes, d'une augmentation des résistances supérieure à 100 % de leur théorique (avec éventuelle ouverture de la courbe de résistances « en raquette » sur sa partie expiratoire), d'un écart supérieur à 600 ml entre CPT et volume alvéolaire (VA) d'échange (*voir* plus loin).

Trouble ventilatoire mixte

Il correspond à l'association, à des degrés divers, d'un TVR et d'un TVO. La sévérité du trouble ventilatoire mixte est jugée sur la diminution du VEMS résultant des deux anomalies (*voir* Tableau 2-II).

Hyperréactivité bronchique

Elle est affirmée lors d'un test de provocation par une diminution du VEMS d'au moins 20 % par rapport à sa valeur initiale (ou une diminution des conductances d'au moins 40 %). On évalue la réactivité bronchique avec la détermination de la PD_{20} (dose de métacholine ou d'histamine ayant été nécessaire pour abaisser le VEMS de 20 %).

Obstruction de la trachée ou des voies aériennes supérieures

Elle se manifeste par une diminution des débits inspiratoires et/ou expiratoires, avec aspect de « plateau » de la courbe débit-volume, selon la localisation et la compliance de l'obstruction. Par exemple, une *sténose extrathoracique* (larynx, partie haute de la trachée) entraîne une diminution isolée des débits inspiratoires si elle est compliante (diminution du VIMS,

du rapport VIMS/VEMS, du DIP et des DIM) ; les débits expiratoires ne sont atteints que si la sténose est fixée (*voir* Figure 2-4 et Tableau 2-II).

ÉCHANGES GAZEUX

Gaz du sang

Les gaz du sang sont habituellement réalisés au repos, en air ambiant. Toutefois, selon la question posée, il peut être utile de les contrôler sous oxygène (O_2) à débit adapté (efficacité et tolérance d'une oxygénothérapie), après 30 minutes sous oxygène pur (exploration d'une hypoxémie faisant suspecter un shunt vrai), à l'effort. Le prélèvement direct est généralement réalisé dans l'artère radiale, voire fémorale. Il est également possible de prélever du sang capillaire artérialisé dans le lobe de l'oreille, après application d'une pommade vasodilatatrice. La seringue doit être héparinée et la mesure doit être effectuée dans un délai court après le prélèvement.

Les gaz du sang permettent de mesurer directement les pressions partielles en oxygène (PaO_2, habituellement bien corrélée à la saturation au doigt) et en dioxyde de carbone ($PaCO_2$, témoin de l'adaptation de la ventilation à la production de CO_2 par l'organisme), le pH, la concentration en hémoglobine, la proportion d'hémoglobine saturée par de l'O_2 ou du monoxyde de carbone (CO), voire la lactatémie. La réserve alcaline et le contenu total en O_2 sont calculés par l'appareil. Les gaz du sang permettent donc de raisonner sur la physiopathologie d'une hypoxémie (Figure 2-5) ou d'un trouble de l'équilibre acido-basique (Tableau 2-III). Notons qu'une hypoxie tissulaire peut survenir sans modification de la PaO_2 en cas de bas débit, d'anémie sévère ou d'anomalie fonctionnelle de l'hémoglobine.

Transfert pulmonaire des gaz

La diffusion de l'O_2 des alvéoles au sang capillaire se fait en deux étapes : passage de la barrière alvéolo-capillaire et fixation à l'hémoglobine. C'est également le cas du CO. Comme il est difficile de mesurer directement la capacité de transfert pulmonaire de l'O_2 (TLO_2), on utilise la mesure de TLCO (Figure 2-6). On considère que le transfert est altéré si le TLCO est abaissé en deçà de la limite inférieure de la normale, soit inférieur ou égal à 80 % de sa valeur théorique moyenne. Les causes sont multiples et souvent intriquées : hétérogénéité des rapports ventilation/perfusion, diminution de la surface d'échange alvéolaire (souvent proportionnelle au volume alvéolaire), épaississement de la barrière alvéolo-capillaire, diminution du débit cardiaque et/ou du volume sanguin capillaire pulmonaire, anémie (*voir* Tableau 2-II).

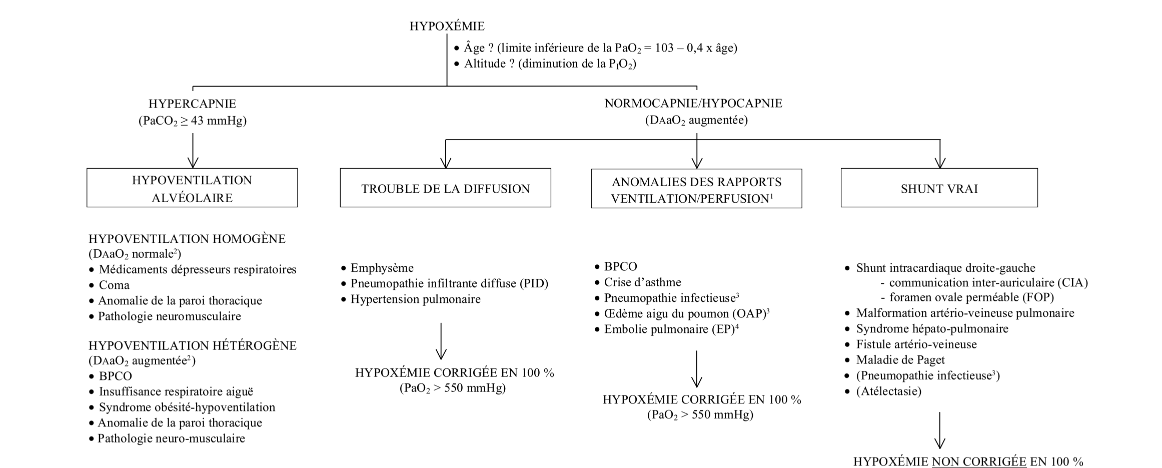


Figure 2-5 **Interprétation d'une hypoxémie.**

[1] Presque toutes les « agressions » pulmonaires majorent les hétérogénéités des rapports ventilation/perfusion. C'est la cause d'hypoxémie la plus fréquente, de manière isolée ou accompagnant une des autres causes décrites dans cette figure.

[2] La différence alvéolo-artérielle en O_2 ($DAaO_2$) se calcule selon la formule $DAaO_2 = PAO_2 - PaO_2$, où $PAO_2 \approx P_IO_2 - 1,2 \times PaCO_2$ (en général $P_IO_2 \approx 150$ mmHg au niveau de la mer). La $DAaO_2$ normale est de 10-15 mmHg au repos. En première approximation, une hypoventilation est homogène (« pure ») lorsque la somme $PaO_2 + PaCO_2 \geq 130$ mmHg ; dans le cas contraire, l'hypoventilation est hétérogène (c'est-à-dire que l'hypoxémie n'est pas uniquement expliquée par l'hypoventilation alvéolaire, mais également aggravée par une majoration de la $DAaO_2$, le plus souvent du fait d'hétérogénéités des rapports ventilation/perfusion. Les autres causes d'hypoxémies sont responsables d'une augmentation de la $DAaO_2$.

[3] Les mécanismes de l'hypoxémie peuvent être mixtes (shunt vrai au sein d'une condensation alvéolaire en cas de pneumopathie infectieuse, ou en cas de remplissage alvéolaire au cours d'un OAP ; par ailleurs, l'œdème alvéolaire peut altérer la diffusion).

[4] Il peut exister une part de trouble de la diffusion dans l'EP en cas de diminution du volume capillaire pulmonaire.

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive ; $DAaO_2$: différence alvéolo-artérielle en O_2 ; CIA : communication interauriculaire ; FOP : foramen ovale perméable ; PaO_2 : pression partielle artérielle en oxygène ; PAO_2 : pression partielle alvéolaire en O_2 ; P_IO_2 : pression partielle inspirée en O_2.

Tableau 2-III **Interprétation d'un trouble acido-basique.**

pH	PaO_2	$PaCO_2$	$[HCO_3^-]$	Trouble acido-basique	Principales étiologies
Acidoses					
N	↘	↗	↗	Acidose respiratoire compensée	Insuffisance respiratoire chronique (notamment BPCO)
↘	↘	↗	N ou ↗	Acidose respiratoire non compensée	Hypoventilation alvéolaire inhomogène : $PaO_2 + PaCO_2 < 130$ mmHg décompensation de BPCO (élévation préexistante de $[HCO_3^-]$), insuffisance respiratoire aiguë, syndrome obésité-hypoventilation, anomalie de la paroi thoracique, pathologie neuromusculaire Hypoventilation alvéolaire homogène : $PaO_2 + PaCO_2 \geq 130$ mmHg médicaments dépresseurs respiratoires, coma, anomalie de la paroi thoracique, pathologie neuromusculaire
↘	N	↘ ou N	↘	Acidose métabolique compensée ou non compensée	Acidose à trou anionique augmenté : $([Na^+] – [Cl^-] – [HCO_3^-]) \geq 12$ mmol/l acidocétose, acidose lactique, syndrome de lyse tumorale, rhabdomyolyse, insuffisance rénale sévère*, intoxication (méthanol, acide salicylique, éthylène glycol ...) Acidose à trou anionique normal : $([Na^+] – [Cl^-] – [HCO_3^-]) < 12$ mmol/l pertes digestives de bases (diarrhées, stomie), acidoses tubulaires rénales (dont insuffisance minéralocorticoïde), charge acide exogène (chlorure d'ammonium, acide chlorhydrique)
↘	↘	↗	↘	Acidose mixte	(Mécanismes mixtes)

Tableau 2-III *(suite)*

Alcaloses					
↗	N	↘	N	Alcalose respiratoire non compensée (sans hypoxémie)	Crise d'asthme Hyperventilation aiguë sur poumon sain : effet « blouse blanche », angoisse, douleur (prélèvement en lui-même, pathologie extrapulmonaire), atteinte neurologique (méningite, lésion du tronc cérébral)
↗	↘	↘	N	Alcalose respiratoire non compensée (avec hypoxémie)	Hyperventilation aiguë avec atteinte pulmonaire : œdème aigu du poumon (OAP), pneumopathie aiguë infectieuse, embolie pulmonaire (EP), crise d'asthme
N	N ou ↘	↘	↘	Alcalose respiratoire compensée	Hyperventilation chronique sur poumon pathologique Hyperventilation chronique psychogène (diagnostic d'élimination)
N ou ↗	N	↗ ou N	↗	Alcalose métabolique compensée ou non compensée	Vomissement ou aspiration gastrique Traitement diurétique Hypovolémie, hyperaldostéronisme Déficit potassique
↗	N ou ↘	↘	↗	Alcalose mixte	(Mécanismes mixtes)

* Au cours d'une insuffisance rénale chronique débutante avec acidose métabolique, le trou anionique peut être normal. En situation d'insuffisance rénale aiguë, le trou anionique est généralement augmenté.

PaO_2 : pression partielle artérielle en oxygène ; $PaCO_2$: pression partielle artérielle en dioxyde de carbone ; $[HCO_3^-]$: concentration sanguine en ions bicarbonates ; BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive ; $[Na^+]$: concentration en ion sodium ; $[Cl^-]$: concentration en ion chlorure.

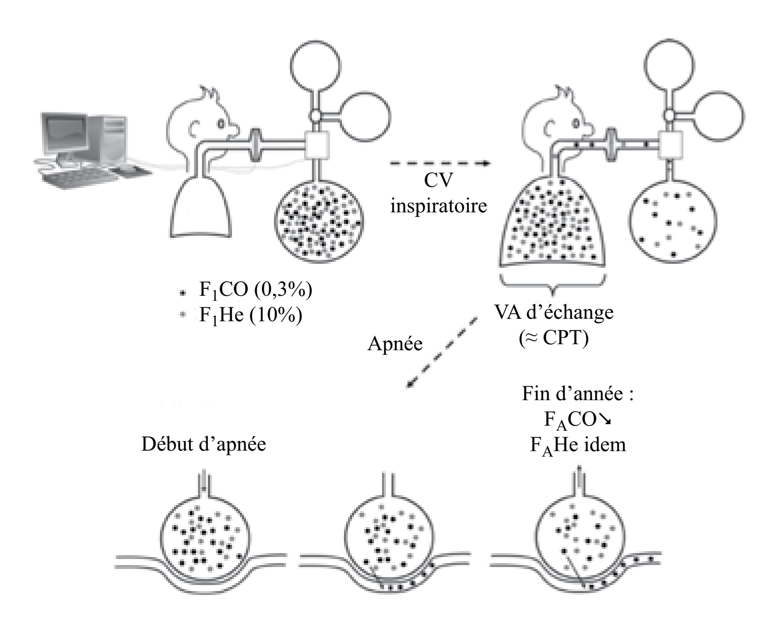
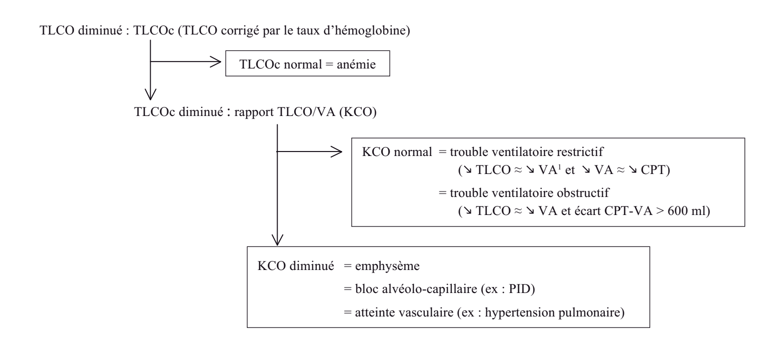


Figure 2-6 **Principe de la mesure du transfert.**
La mesure de TLCO est techniquement impossible en cas de restriction majeure des volumes pulmonaires avec une CV inférieure à 1000 ml. En fin d'expiration maximale, le patient réalise une CV en inspirant un mélange normoxique enrichi en monoxyde de carbone (F_ICO = 0,3 %) et en hélium (F_IHe = 10 %), puis on lui demande de tenir une apnée. L'hélium, peu soluble dans le sang et ne se combinant pas avec l'hémoglobine, va se répartir dans le gaz alvéolaire et sa fraction alvéolaire ne va plus se modifier. Au contraire, le CO va diffuser librement à travers la barrière alvéolo-capillaire durant l'apnée. Le gaz expiré est récupéré et analysé : la différence entre les quantités initiale et finale de CO permet de calculer TLCO (le principe est le même avec le monoxyde d'azote et TLNO) ; quant à l'hélium, il sert à mesurer le volume d'échange alvéolaire (VA). Le VA est normalement légèrement inférieur à la CPT car il ne prend pas en compte le volume bronchique et se mesure sur un temps très court pour la dilution (différence normale entre la CPT et le VA < 600 ml).

La diffusion du monoxyde d'azote (NO) a la particularité de n'être limitée que par le passage à travers la barrière alvéolo-capillaire, la mesure de TLNO peut donc apporter des informations physiopathologiques supplémentaires en cas de TLCO abaissé (Figure 2-7). La variation de TLCO est également utile pour le suivi longitudinal des PID, particulièrement dans les FPI et les connectivites ; elle est significative si elle est supérieure ou égale 15 % de la valeur théorique (ou à la rigueur de la valeur initiale).



Rapport TLCO/CV[2] : normal (soit > 0,5) en cas de bloc alvéolo-capillaire.
diminué < 0,5 en cas d'hypertension pulmonaire.

Rapport TLNO/TLCO[3] : généralement compris entre 3,8-4,2 en cas de PID avec bloc alvéolo-capillaire.
augmenté > 4,5 en cas de diminution du volume capillaire (hypertension pulmonaire, embolie pulmonaire).
diminué < 3,5 en cas d'augmentation du volume capillaire (insuffisance ventriculaire gauche).

Figure 2-7 **Interprétation d'une diminution du transfert.**
[1] En cas de restriction sévère (PID, pneumonectomie), la diminution du VA est généralement supérieure à celle de TLCO ; dans ce cas de figure, le KCO doit être ≥ 110, voire 120 %, de sa valeur théorique afin d'être considéré comme normal.
[2] Ce rapport n'est validé que dans le cadre d'une PID, afin de dépister l'apparition d'une hypertension pulmonaire qui en complique fréquemment l'évolution. On prend les valeurs de TLCO et de CV en pourcentage de leur valeur théorique. Le principe est d'évaluer si la diminution du transfert est « proportionnelle » à l'amputation des volumes pulmonaire, ou si elle est plus importante qu'attendue et témoigne d'une atteinte vasculaire.
[3] Le principe de ce rapport est d'évaluer la part respective de la diminution du « facteur membranaire » (diffusion à travers la barrière alvéolo-capillaire) et du « facteur vasculaire » (dépendant du volume capillaire et de la concentration d'hémoglobine). Sa tendance évolutive au cours du suivi apporte probablement des informations supplémentaires sur la physiopathologie de la réduction de TLCO.
TLCO : facteur de transfert pulmonaire du monoxyde de carbone ; TLCOc : facteur de transfert pulmonaire du monoxyde de carbone corrigé (par le taux d'hémoglobine) ; VA : volume alvéolaire d'échange ; KCO : coefficient de transfert ; CPT : capacité pulmonaire totale ; PID : pneumopathie infiltrant diffuse ; TLNO : facteur de transfert pulmonaire du monoxyde d'azote.

MUSCLES RESPIRATOIRES

Leur action peut être évaluée par la mesure des pressions lors d'une inspiration bloquée ou d'un reniflement (muscles inspiratoires), ou lors d'une expiration bloquée (muscles expiratoires). La suspicion d'une dysfonction diaphragmatique doit faire réaliser un électromyogramme dédié, éventuellement avec stimulation phrénique (calcul des latences).

CONTRÔLE VENTILATOIRE

Chémosensibilité à l'O_2

On peut la tester en mesurant la réponse ventilatoire à l'inhalation de mélanges hypoxiques mise en jeu par les chémorécepteurs périphériques, lors d'un effort modéré (30 % de la VO_2 max). Une réponse anormale peut s'observer spontanément (facteur génétique), ou après une chirurgie ou un traumatisme de la zone cervicale ; elle est un facteur de risque de pathologie d'altitude (mal aigu des montagnes, œdème pulmonaire ou cérébral).

Chémosensibilité au CO_2

Elle est habituellement explorée par la technique de Read avec des mélanges initialement hyperoxiques en circuit fermé, testant essentiellement les chémorécepteurs centraux.

SOMMEIL

Polygraphie ventilatoire nocturne (*voir* Chapitre 8)

Nécessaire au diagnostic de syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS), elle permet de recueillir et d'analyser des signaux respiratoires au cours du sommeil (débits aériens, mouvements thoraciques et abdominaux, saturation).

Polysomnographie (*voir* Chapitre 8)

Comportant en sus l'enregistrement de signaux neurophysiologiques (électro-encéphalogramme, électro-oculogramme, électromyogramme mentonnier), elle est indiquée dans les cas complexes (notamment en cas de suspicion d'une autre maladie du sommeil associée).

POUR EN SAVOIR PLUS

Dakin J, Kourteli E, Winter R. Maîtriser les épreuves fonctionnelles respiratoires. Paris, Masson, 2007, 164 p.

Groupe de travail American thoracic society/European respiratory society. Condidérations générales sur les explorations fonctionnelles respiratoires. Rev Mal Respir, 2007 : 2S15-2S25.

Groupe de travail American thoracic society/European respiratory society. Stratégies d'interprétation des explorations fonctionnelles respiratoires. Rev Mal Respir, 2007 : 2S83-2S108.

Société de pneumologie de langue française. Recommandations pour la pratique clinique concernant les explorations fonctionnelles respiratoires 2008-2010. Rev Mal Respir, 2011 : 1183-1192.

West JB. L'essentiel sur la physiologie respiratoire. Traduit de l'américain par M. Nadeau. Paris, Maloine, 2003, 221 p.

ÉPREUVES D'EFFORT EN PNEUMOLOGIE

F. Lhuissier, T. Gille, C. Planès et C. Lamberto

Si les sujets présentant des pathologies lourdes et/ou d'évolution avancée ressentent des symptômes respiratoires au repos, la majorité des patients ne rapporte un essoufflement, une toux ou une fatigue qu'à l'exercice plus ou moins intense. Il est donc utile d'évaluer la fonction respiratoire à l'effort afin de mettre en évidence le retentissement de la maladie lors des déplacements quotidiens ou des activités physiques. Les épreuves d'effort sont réalisées en complément des EFR et du bilan cardiovasculaire de repos.

INDICATIONS DES ÉPREUVES D'EFFORT

- Déterminer l'origine d'une limitation à l'exercice : cardiaque, respiratoire, ou périphérique.
- Préciser l'importance du retentissement de la pathologie respiratoire.
- Suivre l'évolution de ce retentissement au cours du temps.
- Aider à la prescription d'une réadaptation respiratoire.

PRINCIPES PHYSIOLOGIQUES

Si le métabolisme de repos nécessite déjà de l'énergie, tout déplacement requiert un travail mécanique et donc un apport énergétique supplémentaire qui augmente avec l'intensité de l'activité physique. Trois voies métaboliques différentes fournissent de l'ATP aux organes et notamment aux muscles : les métabolismes anaérobie alactique, anaérobie lactique et aérobie. Les deux premiers peuvent rapidement fournir de l'énergie mais atteignent leurs limites en quelques minutes. La voie aérobie, qui oxyde les nutriments et consomme de l'oxygène (O_2) est donc de très loin le premier fournisseur d'énergie de l'organisme. Tout exercice physique nécessite alors une augmentation de la consommation d'oxygène ($\dot{V}O_2$) des muscles mis en jeu.

Le transport de l'O_2 depuis l'air ambiant, puis son utilisation par les tissus met en jeu cinq étapes en série dont les deux premières dépendent de l'appareil respiratoire :

– la convection ventilatoire qui amène l'O_2 de l'air ambiant aux alvéoles pulmonaires ;

– la diffusion alvéolo-capillaire ;

– la convection circulatoire au cours de laquelle le débit cardiaque assure le transport vers les tissus de l'O_2 fixé à l'hémoglobine (débit cardiaque = fréquence cardiaque × volume d'éjection systolique, QC = FC × VES) ;

– la diffusion tissulaire ;

– la consommation de l'O_2 par les tissus.

L'augmentation de la $\dot{V}O_2$ lors de tout exercice physique nécessite donc des adaptations cardiorespiratoires.

Le principe des épreuves d'effort est d'observer ces adaptations.

Chez le sujet sain, l'exercice maximal n'est limité que par les étapes circulatoire et périphérique de transport et d'utilisation de l'O_2. Les deux étapes respiratoires n'atteignent pas leurs capacités maximales de transport d'O_2 et ne sont donc pas limitantes à l'effort. Un sujet sain n'épuise pas ses capacités ventilatoires et ne désature pas à l'exercice.

La convection ventilatoire et/ou la diffusion alvéolo-capillaire peuvent, en revanche, devenir limitantes chez les patients porteurs de pathologies pneumologiques.

TEST DE MARCHE DE 6 MINUTES

Le TM6' est le test d'exercice le plus couramment pratiqué en pneumologie en complément des EFR de repos dans les pathologies respiratoires responsables de dyspnée telles que les pneumopathies interstitielles diffuses, la BPCO, l'HTAP. Il consiste à mesurer la distance spontanément parcourue par le patient en 6' de marche tout en monitorant au repos, pendant la marche et lors de la récupération la FC, la saturation en oxymétrie de pouls (SpO_2), la pression artérielle (PA), l'essoufflement et la fatigue côtés sur l'échelle de Borg. Le TM6' est relativement simple à réaliser dans les couloirs hospitaliers, ne nécessitant comme matériel qu'un oxymètre de pouls, une échelle de Borg et un tensiomètre. L'existence de pathologies locomotrices ankylosantes ou douloureuses ou d'atteintes musculaires associées peut toutefois limiter son intérêt.

Les trois critères les plus significatifs du TM6' sont la distance de marche (rapportée à des normes établies en fonction du sexe, de l'âge et du morphotype du patient), la désaturation à l'exercice (estimée par le nadir de SpO_2 atteint au cours de la marche ou par le pourcentage de désaturation entre la SpO_2 de repos et la SpO_2 minimale à la marche), et le score sur l'échelle de Borg. Si le TM6' peut présenter un intérêt pronostique dans certaines pathologies (HTAP, fibrose pulmonaire idiopathique ou BPCO), il a surtout un intérêt dans le suivi évolutif des pathologies dyspnéisantes. Il peut être également utilisé pour apprécier l'efficacité des traitements (par exemple dans l'HTAP), et pour poser l'indication de la transplantation pulmonaire.

ÉPREUVE D'EFFORT MAXIMALE

L'épreuve d'effort maximale est réalisée dans un laboratoire d'explorations fonctionnelles. Elle consiste à faire réaliser au patient un effort progressivement croissant jusqu'à atteindre le niveau d'exercice maximal dont il est capable.

Les deux ergomètres principaux sur lesquels l'effort peut être réalisé sont l'ergocycle et le tapis roulant. Le choix de l'ergomètre utilisé doit tenir compte des aptitudes du patient, certains d'entre eux n'ont en effet aucune habitude du pédalage sur vélo.

Sur ergocycle, l'intensité de l'effort est exprimée en Watts (unité de puissance), alors que sur tapis, il est possible d'augmenter la vitesse de marche puis de course ($km \cdot h^{-1}$) et/ou la pente d'inclinaison (%).

Le protocole consiste à réaliser un échauffement de 3 minutes à faible intensité, puis d'augmenter l'intensité de l'exercice régulièrement (protocole en rampe) ou par paliers de 1 à 2 minutes (protocole par paliers). Après échauffement, la durée d'exercice recommandée est de 8 à 12 minutes. Il existe des intensités maximales d'exercice théoriques qui sont fonction des caractéristiques morphologiques des patients. La durée et l'incrément des paliers sont donc calculés avant le début du test en fonction des théoriques et du retentissement supposé de la pathologie afin d'obtenir une durée totale d'épreuve optimale.

Pendant le test, les patients sont équipés d'un ECG, d'un brassard tensionnel, d'un oxymètre de pouls et d'un masque bucco-facial permettant l'analyse de la ventilation et des échanges gazeux. Le suivi en continu du tracé ECG est obligatoire puisque, même en pneumologie, le risque immédiat à l'exercice est cardiovasculaire. Des gaz du sang peuvent également être réalisés au cours de l'épreuve d'effort. Ils sont le plus souvent obtenus au lobe de l'oreille sur des prélèvements sanguins capillaires artérialisés après application d'une pommade chauffante permettant une vasodilatation capillaire.

Variables surveillées

Les principales variables physiologiques surveillées au cours du test sont listées dans le tableau 2-IV.

L'épreuve d'effort est considérée comme maximale si trois des cinq critères mentionnés dans le tableau 2-V sont atteints.

La figure 2-8 représente de façon schématique (sans unités) l'évolution de $\dot{V}E$, FC, $\dot{V}O_2$ et $\dot{V}CO_2$ lors d'un test progressivement maximal, ainsi que la méthode de détermination graphique des seuils ventilatoires.

Tableau 2-IV **Variables surveillées au cours d'un test d'effort maximal.**

Variable (unité)	**Définition** Évolution au cours d'un test progressivement maximal Intérêt
Données subjectives	
Dyspnée et fatigue	Toutes deux cotées sur une échelle de Borg ou une échelle visuelle analogique Sur une échelle de Borg de 1 à 10, le seuil d'essoufflement correspondant à SV1 se situe généralement entre 3 et 5 Permet de suivre le ressenti du patient et d'anticiper la fin de l'effort
Variables énergétiques	
$\dot{V}O_2$ (ml·min^{-1}·kg^{-1} ou l·min^{-1})	↗ progressive et linéaire depuis la $\dot{V}O_2$ de repos jusqu'à $\dot{V}O_2$ max ou $\dot{V}O_2$pic
***Metabolic equivalent of task* (MET)**	Par définition, un MET correspond à la dépense énergétique de repos soit : 1 MET = 3,5 mL · min^{-1} · kg^{-1} Est parfois utilisé pour quantifier l'intensité d'un exercice lors d'une épreuve d'effort ou d'une réadaptation
$\dot{V}O_2$ max	Est atteinte en fin d'effort lorsque la $\dot{V}O_2$ plafonne et que le sujet ne peut consommer plus d'O_2 Reflète la puissance aérobie globale du sujet et donc ses capacités d'exercice Lorsqu'elle est diminuée, quantifie la limitation fonctionnelle à l'exercice
$\dot{V}O_2$ pic	Valeur de VO_2 en fin d'effort lorsque le sujet n'a pas réussi à atteindre sa VO_2 max. C'est le cas le plus fréquent en pneumologie
SV1 (exprimée en intensité d'exercice ou de FC)	Intensité d'exercice au niveau de laquelle les courbes de $\dot{V}E$ et de $\dot{V}CO_2$ voient leurs pentes augmenter Elle correspond en général au seuil d'essoufflement et est largement utilisée dans les protocoles de réadaptation à l'effort
SV2	Intensité d'exercice au niveau de laquelle la courbe de $\dot{V}E$ voit de nouveau sa pente augmenter Les patients déconditionnés atteignent rarement SV2
Quotient respiratoire (QR)	Rapport entre production de CO_2 et consommation d'O_2 : QR = $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ Reflète forcément une hyperventilation quand il est supérieur à 1 (impossible métaboliquement)

Tableau 2-IV *(suite)*

Seuils lactiques (exprimée en intensité d'exercice ou de FC)	La mise en jeu du métabolisme anaérobie lactique augmente avec l'intensité de l'effort Les valeurs des deux seuils lactiques se situent à 2 et 4 mmol.L^{-1} de lactatemie Ils correspondent à peu près aux seuils ventilatoires Les exercices au-dessus du 2ᵉ seuil sont fatigants, impossibles à maintenir de façon prolongée Les patients déconditionnés atteignent rarement le 2ᵉ seuil Les seuils sont fortement réduits chez les cardiaques alors qu'ils sont habituellement normaux en pathologie respiratoire
Variables cardiovasculaires	
Fréquence cardiaque (battements · min^{-1})	↗ progressive de la FC de repos à la FC maximale. Elle peut atteindre un plateau si la limitation de l'exercice est d'origine circulatoire
FCmax	FC obtenue en fin d'exercice maximal Elle est comparée à la FC maximale théorique qui peut être évaluée par la formule : FCmax théorique = 220 – âge ± 10
ECG	Permet le suivi de la FC et la mise en évidence de troubles du rythme ou de repolarisation
Pouls d'O_2 (ml d'O_2 · $battement^{-1}$)	Défini comme le rapport $\dot{V}O_2$ / FC, il reflète le volume d'éjection systolique (VES) et l'extraction périphérique ($Da\text{-}vO_2$) Il permet de détecter les limitations cardiaques ou périphériques à l'exercice
Pression artérielle (mmHg)	PA systolique : ↗ progressive pouvant aller jusqu'à 220 mmHg chez le sujet sain PA diastolique : stable ou ↘. Ne doit pas dépasser 110 mmHg chez le sujet sain
Variables ventilatoires	
Ventilation minute VE (l · min^{-1})	↗ tout au long de l'exercice avec deux ruptures de pente (SV1 et SV2) La valeur en fin d'effort est $\dot{V}$Emax
Réserve ventilatoire (%)	Définie par la formule : (VMM – $\dot{V}$Emax) / VMM × 100 VMM étant la ventilation maximale minute (mesurée, ou évaluée par la formule VMM = VEMS × 35) Le sujet sain garde toujours une réserve ventilatoire d'au moins 30 % à l'exercice maximal La diminution de la réserve ventilatoire défini la limitation ventilatoire
Fréquence respiratoire (FR) (cycles · min^{-1})	Une FR excessive à l'exercice est un facteur important de dyspnée

Tableau 2-IV *(suite)*

$\dot{V}E/\dot{V}O_2$ **$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$**	Équivalents respiratoires pour l'O_2 et le CO_2 Ils reflètent l'efficacité respiratoire et augmentent quand le rendement ventilatoire est mauvais Ils sont également utilisés pour déterminer graphiquement les seuils ventilatoires
$PetCO_2$ **(mmHg)**	Pression partielle en CO_2 en fin d'expiration ↗ jusqu'à SV1 puis ↘ après SV2 en raison de l'hyperventilation Reflète la pression partielle alvéolaire (donc artérielle) en CO_2. Peut aider à déterminer SV2
Variables reflétant l'hématose	
SpO_2/SaO_2 **(%)**	Saturation en O_2 en oxymetrie de pouls (SpO_2) ou mesurée sur des gaz du sang (SaO_2) Ne diminue pas ou très peu (acidose), même à l'exercice maximal, chez le sujet sain
PaO_2 **(mmHg)**	Pression partielle artérielle en O_2 Reste normale jusqu'à l'exercice maximal chez le sujet sain (sauf altitude ou athlète de haut niveau) ↘ en cas de trouble de diffusion, d'altération du rapport ventilation/perfusion, de shunt droite-gauche ou d'hypoventilation a l'exercice
$D(A\text{-}a)O_2$ **(mmHg)**	Différence alvéolo-artérielle en O_2 Augmente pour les exercices intenses jusqu'à 30 mmHg ↗ de façon excessive à l'exercice en cas de trouble de diffusion
VD/VT	Rapport entre l'espace mort et le volume courant ↘ normalement à l'effort par ↗ de VT Une ↗ à l'exercice est en faveur d'une atteinte vasculaire pulmonaire (↗ de VD par recrutement à l'exercice de territoires non perfusés)

Tableau 2-V **Critères de maximalité d'une épreuve d'effort.**
Trois des 4 critères doivent être présents pour considérer le test comme maximal.

Variable	**Critères**
$\dot{V}O_2$	Observation d'un plateau de $\dot{V}O_2$ max
QR	> 1,15
Lactatémie	> 7 mmol·L^{-1}
FCmax	≥ 92 % FCmax théorique

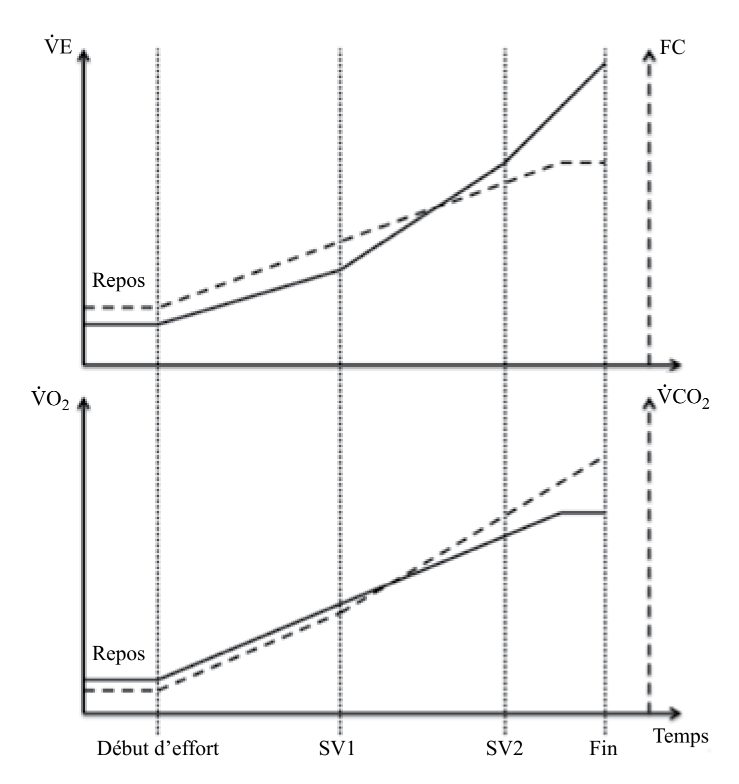


Figure 2-8 **Évolutions schématiques de V̇E, V̇FC, V̇O_2 et V̇CO_2 au cours d'une épreuve d'effort progressivement maximale et méthode de détermination graphique des seuils ventilatoires.**
Cette méthode est complétée par l'étude des changements de pentes des courbes des équivalents respiratoires pour l'O_2 (V̇E/V̇O_2) et le CO_2 (V̇E/V̇CO_2). SV1 et SV2 peuvent ensuite être exprimés en termes d'intensités d'exercice et/ou de FC correspondantes afin de personnaliser une réadaptation respiratoire.

Les observations pouvant être typiquement faites dans le cadre de différentes pathologies sont résumées dans le tableau 2-VI. Il faut tenir compte, lors de l'interprétation, des prescriptions médicamenteuses pouvant modifier les adaptations à l'effort, tels que les bêtabloquants. La présence simultanée de plusieurs pathologies rend les tableaux moins caractéristiques.

Tableau 2-VI **Caractéristiques typiques des variables observées en fin d'exercice progressivement maximal dans différentes pathologies.**

Variable	Normale	Sujet déconditionné	BPCO	Pathologie interstitielle	Pathologie vasculaire pulmonaire	Insuffisance cardiaque	Hyperpnée neurogène à l'exercice
$\dot{V}O_2$pic – $\dot{V}O_2$ max Intensité maximale d'exercice	> 84 % Th	↘	↘	↘	↘	↘	N ou ↘
SV1	> 40 % de $\dot{V}O_2$ max Th	↘	N ou ↘	N ou ↘	↘	↘	N
FCmax	> 80 % Th	N	N ou ↘	↘	N ou ↘	N ou ↘	N
Pouls d'O_2	> 80 % Th	↘	N ou ↘	↘	↘	↘	N
RV	> 30 %	N	↘	↘	N	N	↘
FR max	35-40 min^{-1}	N	↘	↗	N	N	↗
$\dot{V}E/\dot{V}O_2$	< 34 à SV1	N	↗	↗	↗	N	↗
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	< 30 à SV2	N	↗	↗	↗	N	↗
$PetCO_2$	36-42 mmHg	N	N ou ↗	↘	↘	N	↘
SpO_2	≥ 96 %	N	↘	↘	↘	N	N
PaO_2	> 80 mmHg	N	↘	↘	↘	N	N ou ↗
$D(A\text{-}a)O_2$	< 35 mmHg	N	↗	↗	↗	N	N
VD/VT	< 0,28	N	↗	↗	↗	N	N

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive ; $\dot{V}O_2$: consommation de dioxygène ; SV1 : premier seuil ventilatoire ; FC : fréquence cardiaque ; RV : réserve ventilatoire ; FR : fréquence respiratoire ; $\dot{V}E/\dot{V}O_2$: équivalent respiratoire pour l'O_2 ; $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$: équivalent respiratoire pour le CO_2 ; $PetCO_2$: pression partielle en CO_2 en fin d'expiration ; SpO_2 : saturation en O_2 en oxymetrie de pouls ; PaO_2 : pression partielle artérielle en O_2 ; $D(A\text{-}a)O_2$: différence alvéolo-artérielle en O_2 ; VD : espace mort ; VT : volume courant ; Th : valeur normale moyenne théorique pour le sexe, l'âge et le poids du sujet.

ASTHME INDUIT PAR L'EXERCICE

Dans le cas où les EFR de repos et le test de provocation sont dans les limites de la normale chez un patient présentant des symptômes d'asthme induit par l'exercice, le bilan peut être complété par une épreuve d'effort provocatrice. Celle-ci est préférentiellement réalisée sur tapis roulant, le sujet respirant un air médical froid et sec. Le protocole consiste alors en un exercice légèrement sous-maximal constant ayant pour but de majorer rapidement et de façon importante la ventilation. Des courbes débit-volume sont réalisées avant puis après l'effort.

POUR EN SAVOIR PLUS

COHEN-SOLAL A, CARRÉ F. Guide pratique des épreuves d'effort cardiorespiratoires. Paris, Masson, 2009.

ERS TASK FORCE ON STANDARDIZATION OF CLINICAL EXERCISE TESTING. Clinical exercise testing with reference to lung diseases : indications, standardization and interpretation strategies. Eur Respir J, 1997 ; *10* : 2662-2689.

WASSERMAN F, HANSEN JE, SUE DY, STRINGER WW, WHIPP BJ. Principles of exercise testing and interpretation. 5th ed. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2005.

HÉMODYNAMIQUE

O. Sanchez

Le cathéter artériel pulmonaire (CAP) permet de mesurer les pressions dans la circulation pulmonaire et le débit cardiaque par thermodilution et de calculer les paramètres d'oxygénation périphérique grâce à la mesure des gaz du sang veineux mêlé dans l'artère pulmonaire. Il demeure l'examen de référence pour confirmer le diagnostic d'hypertension pulmonaire.

MATÉRIEL

Structure générale du cathéter standard de Swan-Ganz
(Figure 2-9)

Un ballonnet en latex situé à l'extrémité permet de guider la progression du cathéter, au fil du flux sanguin. Le cathéter comporte au moins 4

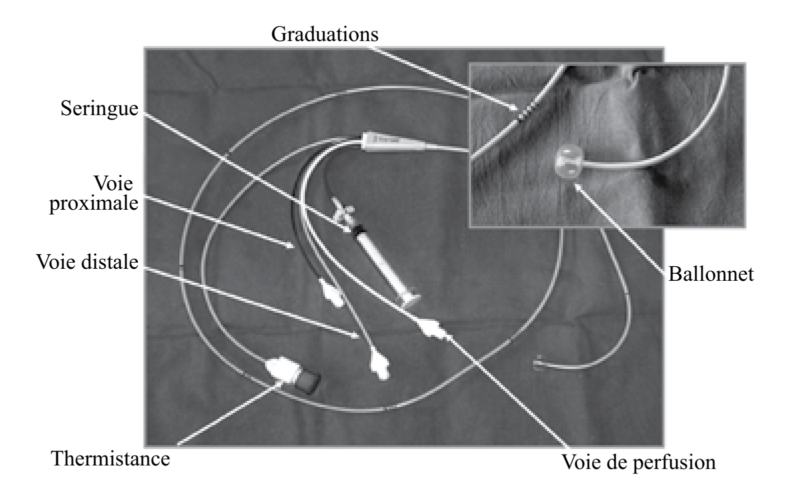


Figure 2-9 **Cathéter artériel pulmonaire de Swan-Ganz.** Il est en polyuréthane à usage unique, son diamètre externe est de 7 ou 7,5 French (F), soit 2,3 à 2,5 mm. Un ballonnet en latex situé à l'extrémité permet de guider la progression du cathéter, au fil du flux sanguin. Il comporte au moins 4 lumières.

lumières : une pour gonfler le ballonnet, une pour le capteur de température nécessaire à la mesure du débit cardiaque et deux pour la mesure des pressions. La lumière distale sert à mesurer la pression artérielle pulmonaire (PAP) et la PAP occluse (PAPO) (lorsque le ballonnet est gonflé), et à prélever du sang veineux mêlé. La lumière proximale sert à la mesure de la pression auriculaire droite (POD) et à l'injection du bolus pour la mesure du débit cardiaque.

Complications

La mise en place d'un CAP peut être associée à des complications sévères, surtout lorsque le CAP est laissé en place longtemps comme en réanimation. Les complications graves du cathétérisme cardiaque droit réalisé pour l'exploration d'une hypertension pulmonaire sont rares (1,1 %) et la mortalité est exceptionnelle (0,055 %) dans une série rétrospective de près de 6 000 cathétérismes. Les complications peuvent être classées en deux catégories.

Complications liées à l'abord vasculaire

Les infections sont plus fréquentes lorsque le CAP est inséré par voie jugulaire interne et laissé en place pendant plus de 4 jours. On peut

noter également des complications thrombotiques et des pneumothorax dont la fréquence est proche de celles observées avec les cathéters veineux centraux.

Complications liées au CAP

La migration distale du CAP est rare (1 %) mais peut causer un infarctus pulmonaire. Une hémoptysie massive associée à une rupture de l'artère pulmonaire est une complication rare (incidence de 0,031 à 0,25 %) mais particulièrement grave (mortalité 25 à 83 %). Elle peut être due à une hyperinflation du ballonnet ou plus rarement à une érosion de la paroi artérielle pulmonaire par le CAP. Une artériographie avec embolisation ou une prise en charge chirurgicale peuvent être indiquées. Enfin, les arythmies sont fréquentes, notamment lors de la pose, mais sont le plus souvent résolutives spontanément.

Confirmation de la bonne position du cathéter

La mise en place du CAP est effectuée sous surveillance continue du rythme cardiaque. L'opérateur fait avancer progressivement le CAP ballonnet gonflé en se guidant sur les modifications caractéristiques de l'aspect de la courbe de pression distale (Figure 2-10) ou plus facilement en suivant la progression du CAP sous scopie.

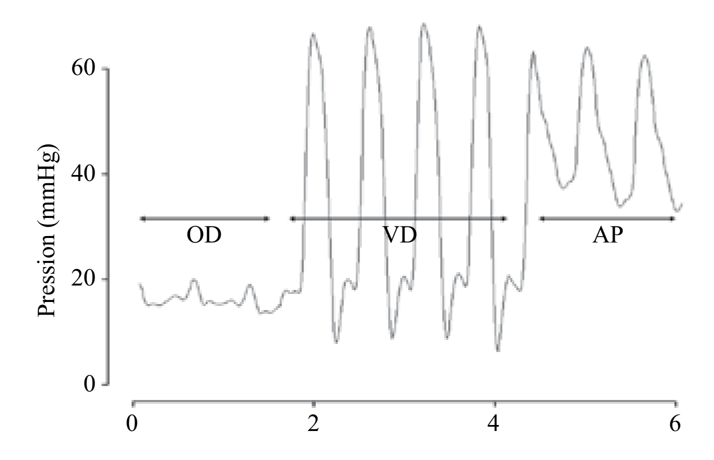


Figure 2-10 **Courbes de pression enregistrées lors de la progression du cathéter artériel pulmonaire dans l'oreillette droite (OD), le ventricule droit (VD) et l'artère pulmonaire (AP).**

MESURE ET INTERPRÉTATION DES VARIABLES

Pressions

La mesure des pressions doit toujours se faire en période télé-expiratoire, moment où la pression extramurale est voisine de 0, de manière à limiter l'influence de la pression intrathoracique sur la mesure de pression intravasculaire.

Pression dans l'oreillette droite

La POD peut être assimilée à la pression de remplissage du ventricule droit en l'absence de valvulopathie tricuspide. Elle augmente en cas d'hypervolémie vraie, de dysfonction ventriculaire droite ou d'élévation de la pression juxtacardiaque (pathologie péricardique ou thoracique...). Sa valeur normale est de 4 ± 4 mmHg.

Pression artérielle pulmonaire

Le gradient entre la PAP moyenne et la PAPO (gradient trans-pulmonaire) est physiologiquement inférieur à 10 mmHg. Les valeurs physiologiques sont : systolique 25 ± 4 mmHg, diastolique 10 ± 4 mmHg et moyenne 15 ± 4 mmHg. Une hypertension pulmonaire est définie par une PAPm ≥ 25 mmHg.

Pression artérielle pulmonaire occluse (PAPO)

Le gonflage du ballonnet isole un segment de vascularisation pulmonaire dans lequel la circulation sanguine est interrompue. Le débit étant nul dans ce segment, les pressions sont en tout point égales et la PAPO s'équilibre avec la pression veineuse pulmonaire. Ainsi, la PAPO ne mesure pas la pression capillaire pulmonaire. Sa valeur normale est 8 ± 4 mmHg. La PAPO fournit une estimation de la précharge du ventricule gauche (VG) et de la pression de filtration pulmonaire utile pour guider un remplissage vasculaire. Plusieurs recommandations visant à s'assurer de la validité des mesures de la PAPO ont été décrites. Sa mesure permet de distinguer les hypertensions pulmonaires précapillaire (PAPm ≥ 25 mmHg et PAPO ≤ 15 mmHg) et post-capillaire (PAPm ≥ 25 mmHg et PAPO ≥ 15 mmHg) (Tableau 2-VII).

Débit cardiaque

La mesure du débit cardiaque par thermodilution se fait en injectant, en moins de 4 secondes et toujours au même moment du cycle respiratoire, 10 cc d'une solution stérile à une température

Tableau 2-VII **Définitions hémodynamiques des hypertensions pulmonaires (d'après les recommandations des Sociétés européennes de cardiologie et de pneumologie, Galiè et al., 2009).**

Définition	Caractéristiques	Groupe clinique d'hypertension pulmonaire (classification de l'OMS)
HTP précapillaire	PAPm ≥ 25 mmHg PAPO ≤ 15 mmHg	Hypertension artérielle pulmonaire (groupe 1) Hypertension pulmonaire associée à une maladie respiratoire chronique hypoxémiante (groupe 3) HTP post-embolique chronique (groupe 4) HTP de mécanisme plurifactoriel (groupe 5)
HTP post-capillaire Passive Réactive	PAPm ≥ 25 mmHg PAPO > 15 mmHg GTP ≤ 12 mmHg GTP > 12 mmHg	Hypertension pulmonaire des cardiopathies gauches (groupe 2)

HTP : hypertension pulmonaire ; PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne ; PAPO : pression artérielle pulmonaire occluse ; GTP : PAPm – PAPO.

donnée (le plus souvent proche de 0 °C) dans l'oreillette droite et en analysant la variation de température dans l'artère pulmonaire au cours du temps. Le débit cardiaque est inversement proportionnel à l'aire sous la courbe de thermodilution. La moyenne de trois à cinq mesures consécutives est retenue. Les limites de la méthode sont l'existence de shunts intracardiaques, l'insuffisance tricuspide, et l'instabilité de la courbe de température de base (circulation extracorporelle).

Saturation en oxygène du sang veineux mêlé (SvO_2) et paramètres d'oxygénation périphérique

Le sang circulant dans l'artère pulmonaire, ou sang veineux mêlé, provient du mélange de tous les retours veineux systémiques. L'analyse des gaz du sang veineux mêlé et du sang artériel périphérique prélevé simultanément permet de calculer différents paramètres d'oxygénation tissulaire (Tableau 2-VIII).

Tableau 2-VIII **Calcul et valeurs normales des paramètres d'oxygénation périphérique.**

Variable	Calcul	Valeurs normales
Index cardiaque (IC)	Débit cardiaque (DC) / SC	2,8 à 4,2 l/min/m^2
Volume d'éjection	DC / fréquence cardiaque (FC)	80 ml
Travail du ventricule gauche	IC × (PAm – PAPO) × 0,0136	44 à 64 g m^{-1} m^{-2}
Travail du ventricule droit	IC × (PAPm – POD) × 0,0136	7 à 12 g m^{-1} m^{-2}
Résistance vasculaire systémique	(PAm – POD) / DC	12,5 à 15 U Wood
Résistance vasculaire pulmonaire	(PAPm – PAPO) / DC	0,75 à 1,5 U Wood
Contenu artériel en oxygène (CaO_2)	SaO_2 × Hb × 1,34 + PaO_2 × 0,003	20 ml/100 ml sang
Contenu veineux en oxygène (CvO_2	SvO_2 × Hb × 1,34 + PvO_2 × 0,003	15 ml/100 ml sang
Transport en oxygène (TaO_2)	DC / CaO_2	850 à 1 050 ml/min
Consommation en oxygène (VO_2)	(CaO_2 – CvO_2) × DC × 10	180 à 300 ml/min
Extraction en oxygène (EO_2)	VO_2 / TaO_2	0,25

PAm : pression artérielle moyenne ; PAPO : pression artérielle pulmonaire occluse ; PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne ; POD : pression oreillette droite ; Hb : hémoglobine. Les valeurs indexées sont obtenues en remplaçant le DC par l'IC.

POUR EN SAVOIR PLUS

GALIÈ N, HOEPER MM, HUMBERT M et al. ; Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC), European Respiratory Society (ERS), International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J, 2009 ; *34* : 1219-1263.

Chapitre 3

Principes de la bronchoscopie

C. Jeannière-Nartey et B. Maitre

PRÉPARATION DU PATIENT ET DU MATÉRIEL

PRISE EN CHARGE AVANT L'EXAMEN

• Un certain nombre de précautions doivent être prises : le patient doit recevoir une information écrite et surtout orale concernant la procédure. Il doit être à jeun (alimentaire au moins 6 heures et liquide 2 heures).

• Un bilan d'hémostase n'est nécessaire qu'en cas d'antécédents particuliers ou de biopsie transbronchique. Le TDM n'est pas indispensable avant la fibroscopie mais il augmente la rentabilité de l'examen en permettant à l'opérateur de mieux « cibler » les prélèvements. Une radiographie thoracique récente est en revanche indispensable.

• Si des biopsies sont à réaliser, les anticoagulants sont à arrêter à l'avance suivant leur demi-vie (3 heures au moins pour l'HNF, 8 à 12 h pour les héparines de bas poids moléculaire [HBPM], plusieurs jours pour les antivitamines K [AVK]). La conduite à tenir vis-à-vis des antiagrégants est plus complexe. S'il n'est pas nécessaire d'arrêter l'aspirine pour réaliser l'endoscopie en dehors des biopsies transbronchiques, les AAP de type thiénopéridines doivent être arrêtés 5-7 jours avant la réalisation de biopsies bronchiques ou transbronchiques. Cependant, l'arrêt doit être discuté suivant l'indication de ces médicaments, notamment lors de pose de stents intracoronaires « actifs ».

PENDANT L'EXAMEN

Deux aides, dont une personne avec un diplôme d'infirmier DE, doivent assister le médecin pratiquant l'examen, permettant d'assurer la sécurité en cas de problème en cours d'examen. La surveillance de la SpO_2 du patient et une oxygénation doivent être associées afin de maintenir une SpO_2 supérieure à 90 % pendant l'examen. Un matériel de réanimation doit être à disposition, ainsi que des thérapeutiques hémostatiques (sérum physiologique froid, terlipressine, xylocaïne adrénalinée). La dose totale de xylocaïne ne doit pas dépasser 9 mg/kg (30 ml solution 2 % pour un patient de 70 kg).

NETTOYAGE ET DÉSINFECTION

Les règles de nettoyage sont très strictes et régulées selon des recommandations officielles. Chaque endoscope doit être nettoyé et désinfecté après chaque utilisation. La désinfection doit être refaite après 12 heures de non-utilisation. Une traçabilité doit être effectuée pour retrouver toutes les étapes de nettoyage, désinfection et stockage.

CAS PARTICULIERS

Une feuille de risque de maladie de Creutzfeldt-Jakob doit être demandée avant tout examen endoscopique. Il faut éviter tout acte endoscopique chez un patient à risque et si cet examen doit ou a été réalisé, l'endoscope doit être nettoyé deux fois et séquestré le temps de confirmer le diagnostic. Il sera détruit en cas de confirmation. Il faut éviter au maximum de réaliser des endoscopies aux patients porteurs d'une tuberculose bacillifère surtout si le bacille est multirésistant car c'est une procédure très aérosolisante. Les patients asthmatiques doivent bénéficier d'un aérosol de bronchodilatateurs avant l'examen. Les patients ayant une insuffisance respiratoire chronique obstructive peuvent aggraver leur hypercapnie au cours de l'examen, notamment lors d'apport d'oxygène à fort débit ou lors de sédation intraveineuse. L'endoscopie entraîne une majoration de la pression intracrânienne et ceci peut être défavorable chez les patients porteurs d'une hypertension intracrânienne.

TECHNIQUES

RÉALISATION DE L'ENDOSCOPIE

Le port de gants à usage unique, d'un masque et de lunettes de protection est indispensable. L'anesthésie locale est très importante dans la tolérance de l'examen. Lorsque la voie d'accès est nasale ou effective, il faut procéder à une injection de 5 à 10 cc de xylocaïne 2 % visqueuse dans chaque narine suivie par 10 cc de xylocaïne 1 % dans le larynx à l'aide d'une sonde béquillée ou d'une sonde nasale à oxygène. Si la voie nasale est préférable, il faut parfois privilégier la voie buccale, quand le passage par le nez est impossible anatomiquement ou quand le patient est à haut risque de saignement (thrombopénie). Il faut alors effectuer l'anesthésie locale par « gargarisme » avec la xylocaïne visqueuse et placer un cale-dents pour éviter les morsures intempestives du scope. La place de l'opérateur peut être variable, face au malade, à côté ou derrière lui, sachant que la position assise est la mieux tolérée chez des patients en insuffisance respiratoire aiguë.

L'exploration de l'arbre bronchique commence par l'examen du larynx, des cordes vocales en précisant leur mobilité. Ensuite, l'exploration des voies aériennes intrathoraciques se fait méthodiquement bronche par bronche.

Le compte rendu doit transmettre l'impression visuelle de l'examinateur en un texte détaillé, précis mais court. Il doit suivre le thésaurus développé par le GELF permettant d'avoir une harmonie dans la description des anomalies (application pour smartphone : Ebronch®).

PRÉLÈVEMENTS HISTOPATHOLOGIQUES

Plusieurs types de prélèvement peuvent être effectués :

– des **biopsies bronchiques** qui sont effectuées sous contrôle de la vue, soit devant des anomalies de la muqueuse, soit de façon systématique dans le territoire d'une anomalie, soit sur des éperons (biopsies étagées en cas de suspicion de sarcoïdose ou lymphangite carcinomateuse, au moins 5 prélèvements dans des territoires différents) ;

– des **biopsies transbronchiques** peuvent être effectuées dans l'exploration des condensations alvéolaires chroniques, des suspicions de sarcoïdose de stade II, des lymphangites carcinomateuses, ou des rejets de greffe. Elles sont contre-indiquées en cas d'hypertension pulmonaire et de troubles de l'hémostase. La pince est poussée dans l'arbre bronchique jusqu'à une résistance entraînant une douleur pleurale.

La pince est alors retirée de 1 cm puis de nouveau enfoncée ouverte de 0,5 cm puis refermée. En l'absence de douleur, la pince est retirée en maintenant l'endoscope en place. Certains opérateurs effectuent la manœuvre de biopsie en expiration pour échantillonner plus d'alvéoles. Les deux complications les plus fréquentes sont les pneumothorax (jusqu'à 10 % dans certaines séries) et les hémoptysies. En cas de saignement, il est préférable de ne pas utiliser l'adrénaline du fait d'un passage systémique important.

Le formol tamponné est actuellement le fixateur de choix pour les biopsies bronchiques et transbronchiques. En cas de congélation ou de recherche de clone, le prélèvement doit être acheminé très rapidement à l'état frais au laboratoire. Pour la microscopie électronique (étude ciliaire), les prélèvements sont adressés dans un milieu choisi par le laboratoire responsable ;

– des **examens cytologiques** peuvent être effectués soit sur une **aspiration bronchique**, soit par **brossage bronchique** (exploration de la mobilité ciliaire dans le cadre de dyskinésie ciliaire, exploration de nodules périphériques), soit par **lavage broncho-alvéolaire** (*voir* plus bas) ;

– la **cyto-aspiration transbronchique** à l'aiguille (aiguille de Wang) s'est beaucoup développée ces dernières années grâce à la mise au point d'echo-endoscopes bronchiques qui permettent des ponctions échoguidées en temps réel des adénopathies médiastinales et hilaires que ce soit dans la pathologie tumorale ou bénigne (tuberculose, sarcoïdose, etc.). Ces techniques ont réduit de plus de 80 % les indications de médiastinoscopie ou de certaines thoracoscopies. Il faut cependant noter deux limites : certains territoires ganglionnaires ne peuvent pas être accessibles par ces techniques et les prélèvements cytologiques ne permettent pas toujours un diagnostic suffisamment précis.

LAVAGE BRONCHO-ALVÉOLAIRE

Il est réalisé après injection de 100 à 200 ml (aliquots de 50 ml) de sérum physiologique tiédi en poussant l'endoscope en butée dans une bronche segmentaire. Le choix de la région à échantillonner dépend des anomalies décrites sur l'imagerie thoracique, en cas de maladie diffuse le lobe moyen ou la lingula sont les territoires dont le recueil est le plus facile chez un patient assis. L'injection du lavage broncho-alvéolaire (LBA) peut être rapide mais la ré-aspiration du liquide doit être manuelle et douce pour ne pas altérer les cellules et éviter au maximum le collapsus des voies aériennes. Le prélèvement doit être conservé au froid (glace), puis rapidement acheminé au laboratoire de cytologie.

La demande de LBA doit être détaillée pour apporter à l'anatomopathologiste le maximum de renseignements pour le guider dans les différentes colorations à effectuer : type d'atteinte, terrain et notamment notion d'une immunodépression, prise médicamenteuse, etc. La recherche de particules lipidiques doit être précisée car elle nécessite une préparation particulière des lames (sans acétone qui dissout les graisses). Un phénotypage lymphocytaire peut également être demandé car utile au diagnostic étiologique des pneumopathies interstitielles. Enfin, une recherche de particules minérales peut être effectuée, le prélèvement doit alors être conservé dans du formol dépoussiéré. L'aspect macroscopique du LBA doit être noté car il peut être précieux pour le diagnostic étiologique : hémorragie intra-alvéolaire, protéinose alvéolaire.

PRÉLÈVEMENTS À VISÉE INFECTIOLOGIQUE

De nombreux prélèvements peuvent être réalisés pendant la fibroscopie :

– une aspiration bronchique non dirigée peut être réalisée en s'efforçant de la réaliser pendant l'exploration des voies aériennes intrathoraciques. Cet examen a une grande sensibilité mais une spécificité moindre ;

– un brossage de type Wimberley : ce prélèvement permettant la non-contamination par des secrétions des voies aériennes se réalise sous contrôle de la vue et permet une quantification précise des bactéries présentes (seuil 10^3 cfu/ml). Il est contre-indiqué en cas de troubles de l'hémostase ;

– un prélèvement distal protégé a des indications comparables au brossage mais permet d'associer un examen direct à une culture quantitative (seuil 10^3 cfu/ml) ;

– un lavage broncho-alvéolaire peut également être utilisé comme technique quantitative (seuil 10^5 cfu/ml) et reste l'examen de référence pour le diagnostic des pneumopathies nosocomiales. Outre la quantification des bactéries dans le prélèvement, un comptage des germes intracellulaires peut également être effectué.

TECHNIQUES EN COURS D'ÉVALUATION

Plusieurs techniques sont en cours d'évaluation pour améliorer la rentabilité de cet examen. C'est le cas de l'autofluorescence bronchique, de l'imagerie vasculaire bronchique et de la navigation électromagnétique.

EFFETS SECONDAIRES

• **Malaise vagal :** il peut ne pas être prévenu par l'atropine et survenir au début comme en fin d'examen. L'évolution est en général favorable en positionnant le patient couché, en surélevant les membres inférieurs et en injectant l'atropine en sous-cutané.

• **Surdosage en xylocaïne :** en général, il s'agit de troubles neuropsychiques (mouvements désordonnés, logorrhée...) qui s'accompagnent rarement de troubles hémodynamiques. Pour cette raison, il est recommandé de ne pas instiller plus de 9 mg/kg de xylocaïne.

• **Hypoxémie :** la PaO_2 s'abaisse modérément pendant la fibroscopie sauf pour les patients hypoxémiques et lors de la réalisation d'un LBA. Il est donc conseillé de surveiller la SpO_2 en continu tout au long de l'examen et de prévoir un apport en oxygène chez les patients les plus hypoxémiques.

• **Complications cardiaque**s : les troubles du rythme surviennent essentiellement lors des périodes d'hypoxémie. Il faut être particulièrement vigilant chez les patients présentant une cardiopathie ischémique instable.

• **Saignement actif :** les facteurs de risque de saignement sont classiques : thrombopénie, désordres de la coagulation, insuffisance rénale et hépatique, hypertension pulmonaire. Parmi les gestes réalisés, ce sont surtout les biopsies transbronchiques qui sont le plus à risque de saignement. En cas de saignement actif, il faut aspirer en permanence les secrétions, injecter du sérum physiologique froid, voire en cas d'échec, injecter en locale 1 mg de terlipressine.

• **Pneumothorax :** complication exceptionnelle, elle peut être retrouvée dans 5 % des fibroscopies avec biopsie transbronchique. Elle justifie la réalisation d'une radiographie systématique après BTB.

• **Fièvre/infection :** une fièvre peut survenir après fibroscopie surtout si un LBA ou une aspiration transbronchique est réalisée. Il faut prévenir le patient de cet effet indésirable et lui demander de consulter seulement en cas de persistance des symptômes. Les complications septiques sont rares au cours des bronchoscopies mais peuvent survenir lors de réalisation de gestes endobronchiques.

SURVEILLANCE APRÈS EXAMEN

Il est demandé au patient de rester à jeun 2 heures après l'examen, du fait du risque de fausses routes. Chez les patients les plus sévères ou en réanimation, une surveillance plus précise sera effectuée avec monitoring de la SpO_2 et parfois un monitoring cardiaque. Les troubles hémodynamiques régressent en moyenne 15 minutes après l'examen alors que les paramètres ventilatoires, notamment la PaO_2, retournent à la norme 30 à 120 minutes après l'examen.

CAS PARTICULIER DU PATIENT EN RÉANIMATION

Chez le patient intubé et ventilé, la fibroscopie ne pose en général pas de problème particulier mais il faut respecter certaines règles :

– un cale-dents doit être mis en place dans la bouche pour éviter les morsures intempestives de l'endoscope ;

– le diamètre externe de l'endoscope doit être inférieur d'au moins 2,5 mm par rapport au diamètre de la sonde d'intubation (soit un passage facile pour un endoscope classique de 5,6 mm de diamètre et une sonde d'intubation de 7,5 mm) sous peine d'une ventilation très faible au cours de l'examen ;

– la FiO_2 est en général maintenue à 1,0 pendant l'examen et l'alarme des pressions des voies aériennes doit être réglée au maximum.

ENDOSCOPIE INTERVENTIONNELLE ET THÉRAPEUTIQUE

ENDOSCOPIE INTERVENTIONNELLE

Les principales indications de l'endoscopie interventionnelle sont les ablations de corps étrangers, les désobstructions de tumeurs malignes ou bénignes et les sténoses trachéales.

Chez l'enfant, les corps étrangers (CE) représentent 7 % des accidents mortels d'enfants de moins de 4 ans et sont essentiellement des

végétaux et des jouets. Chez l'adulte, les circonstances sont différentes : traumatismes faciaux, alimentation... La fibroscopie souple permet en général de confirmer le diagnostic mais il est parfois difficile d'enlever le CE par les outils habituels : pince à crochets, sonde de Dormia, sonde de Fogarty. L'utilisation d'une sonde de cryostat permet de geler le CE et d'effectuer une extraction aisée. L'utilisation d'un bronchoscope rigide sous anesthésie générale permet l'utilisation de pinces rigides plus performantes pour extraire les CE.

Les techniques de désobstruction sont multiples : elles sont utilisées principalement dans les sténoses trachéales, les granulomes trachéaux, certaines tumeurs bénignes et les obstructions tumorales. Les techniques sont multiples : laser, thermocoagulation à haute fréquence, cryothérapie. Une prothèse endobronchique peut être associée aux manœuvres de désobstruction. Elles devront être couvertes dans ce contexte. Si les prothèses métalliques ont de nombreux avantages, elles sont en général inamovibles et entraînent souvent des réactions granulomateuses. Les prothèses plastiques (type Dumon) sont les mieux tolérées et peuvent être déplacées ou retirées en cas de besoin.

ENDOSCOPIES THÉRAPEUTIQUES

Des techniques locales peuvent être utilisées dans le traitement curatif des carcinomes in situ. La photothérapie et l'endobrachythérapie doivent être discutées dans ce cas en réunion multidisciplinaire.

La mise en place de valves unidirectionnelles a été proposée dans le traitement endoscopique de l'emphysème, dans les zones en hyperinflation, permettant d'améliorer les rapports ventilation/perfusion des autres zones pulmonaires. Dans le même type d'approche, des spigots (dits de Watanabe) ou bouchons peuvent être utilisés dans certains cas de pneumothorax réfractaires ou de fistules bronchopleurales.

Enfin, des lavages thérapeutiques peuvent être réalisés dans des pathologies pulmonaires de surcharge (protéinose alvéolaire, maladie de Niemann-Pick...). Ils sont réalisés sous anesthésie générale après mise en place d'une sonde de Carlens, et nécessitent l'utilisation d'un volume important de sérum physiologique (1 à 2 litres par va-et-vient pour obtenir un volume de 20 litres par poumon).

POUR EN SAVOIR PLUS

BRITISH THORACIC SOCIETY. Guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. Thorax, 2001, *56 (Suppl. 1)* : i1-i21.

Circulaire DHOS/E2/DGS/SD5C/2003/N°591 du 17 décembre 2003 relative à la désinfection manuelle des endoscopes (www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2004/04-01/a0010011.htm).

FEBVRE M, TROSINI-DESERT V, ATASSI K et al. Les bonnes pratiques de la bronchoscopie souple diagnostique en 2007. Rev Mal Respir, 2007, *24* :1363-1392.

GRANDS SYNDROMES

Chapitre 4

Conduite à tenir devant une toux

L. Bassinet et B. Maitre

DÉFINITIONS

• La **toux aiguë** est définie par une durée inférieure à 3 semaines. Elle est généralement due à une infection des voies aériennes supérieures. Elle disparaît sans traitement particulier et ne correspond qu'à peu de consultations médicales.

• Une **toux subaiguë** a une durée d'évolution entre 3 et 8 semaines. Deux causes principales prédominent dans ce registre :

– une hyperréactivité bronchique post-infectieuse. La plupart du temps d'origine virale, des cas peuvent survenir après infections à mycoplasme et *Chlamydia pneumoniae*. Sans étude formelle, il est parfois proposé un traitement par corticoïdes inhalés ou antagonistes des récepteurs aux leucotriènes ;

– une infection à *B. pertussis* (coqueluche). La perte de l'immunité naturelle et vaccinale anticoquelucheuse chez l'adulte a conduit ces dernières années à une recrudescence de cette infection. Le diagnostic est porté par la notion de contage récent et la positivité d'une technique d'amplification génique sur un écouvillon naso-pharyngé (Dacron®) ou une aspiration naso-trachéale.

D'autres diagnostics non infectieux peuvent être responsables d'une toux subaiguë : reflux gastro-œsophagien, asthme, œdème pulmonaire...

• La **toux chronique** est définie par une durée supérieure à 8 semaines, ne tendant pas à régresser, et sans contexte étiologique connu. Elle est due la plupart du temps à une inhalation de tabac. Mais pour le clinicien, la principale difficulté est le diagnostic précoce de maladies sévères. La radiographie thoracique est, dans ce cadre, systématique.

Des signes d'alerte doivent être recherchés rapidement : altération de l'état général, syndrome infectieux, dyspnée d'effort, hémoptysie, dysphonie, dysphagie, adénopathie cervicale, fausse route. Tous ces signes ou symptômes doivent faire pratiquer rapidement un bilan respiratoire et/ou ORL. De même, toute modification de la toux chez un fumeur doit entraîner rapidement la réalisation d'un TDM thoracique pour éliminer un cancer bronchique.

En dehors de ces pathologies graves mais plus rares, trois principaux groupes étiologiques sont responsables de plus de 95 % des étiologies : pathologie des voies aériennes (post-nasal drip syndrome), asthme et reflux gastro-œsophagien. Ce pourcentage augmente jusqu'à 98 % quand le patient est non fumeur avec une radiographie normale et ne prend pas de médicament.

Malheureusement, les caractères de la toux (productive ou pas, horaire, position...) ne permettent pas d'orienter spécifiquement le diagnostic étiologique. Le tableau 4-I et la figure 4-1 résument les principales étiologies retrouvées, ainsi qu'une démarche diagnostique. L'étiologie psychiatrique est représentée par l'absence de lésion organique et est un diagnostic d'élimination.

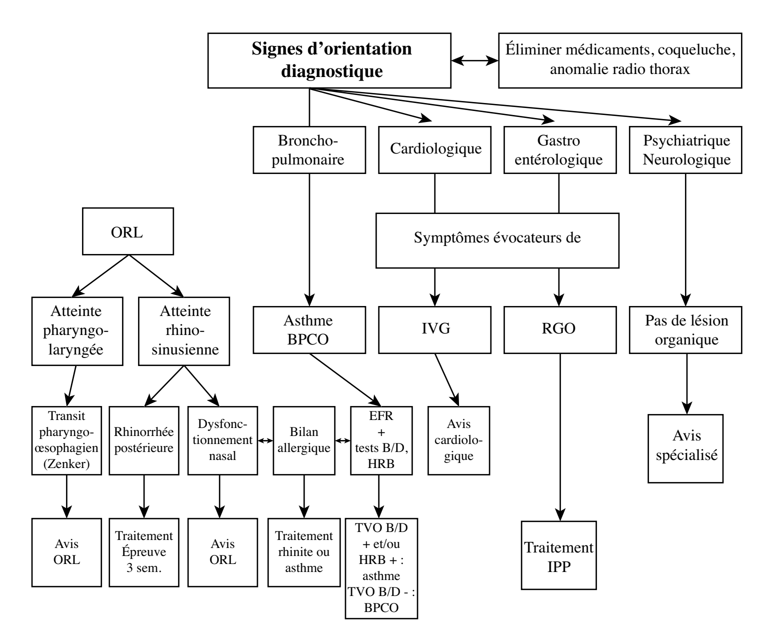


Figure 4-1 **Propositions de démarche diagnostique devant une toux chronique.**

Tableau 4-I **Principales étiologies des toux chroniques.**

Causes	Éléments d'orientation	Explorations complémentaires	Traitement
Médicaments IEC, bêtabloquants, interféron $\alpha 2\beta$, MTX...	Toux survenant dans le début du traitement (1 semaine à 6 mois)	Aucune	Éviction (efficacité en moins de 8 jours)
Coqueluche	Contage Toux quinteuse et émétisante	PCR	L'antibiothérapie (azithromycine) ne modifie pas la durée de la toux
Tabac/THC	Intoxication, toux matinale	Diagnostic d'élimination	Sevrage
Causes ORL • Rhino-sinusiennes	Dysfonctionnement nasal chronique (obstruction, anosmie, rhinorrhée...)	Examen ORL, TDM	Antihistaminiques/ décongestionnant
• Carrefour aéro-digestif	Dysphonie, fausse route, dysphagie	Nasofibroscopie, laryngoscopie voir panendoscopie	
• Otologiques	Otalgies	Otoscopie	
Causes broncho-pulmonaires • Asthme	Sifflements	EFR, tests cutanés, réponse au traitement	TT asthme
• Bronchite éosinophilique	Toux isolée	Expectoration (éosinophile), HRB-clinique, EFR	C Inhalés
• BPCO	Expectoration muqueuse	TDM	
• DDB	Expectoration quotidienne purulente		
Causes gastro-entérologiques • RGO	ATCD, pyrosis, régurgitations	Traitement d'épreuve, pH-métrie ± FOGD dans un 2[e] temps	IPP ± stimulateur motricité intestinale
• Pathologie œsophagienne	Dysphagie	FOGD + TDM	
Causes cardiologiques	Toux à l'effort, décubitus, associée à la dyspnée	Échographie cardiaque, BNP	

En l'absence d'orientation étiologique, la stratégie sera axée sur les trois principaux diagnostics. Il est classique de traiter en premier une rhinorhée postérieure si elle est présente. En cas d'absence ou d'échec de traitement, les EFR avec recherche d'une HRB permettront de proposer ou pas un traitement à visée antiasthmatique. Enfin, si les EFR sont normales, un traitement antireflux sera proposé. L'endoscopie et la pH-métrie œsophagienne ne sont pas nécessaires en première intention mais discutées en cas d'échec du traitement (Figure 4-2).

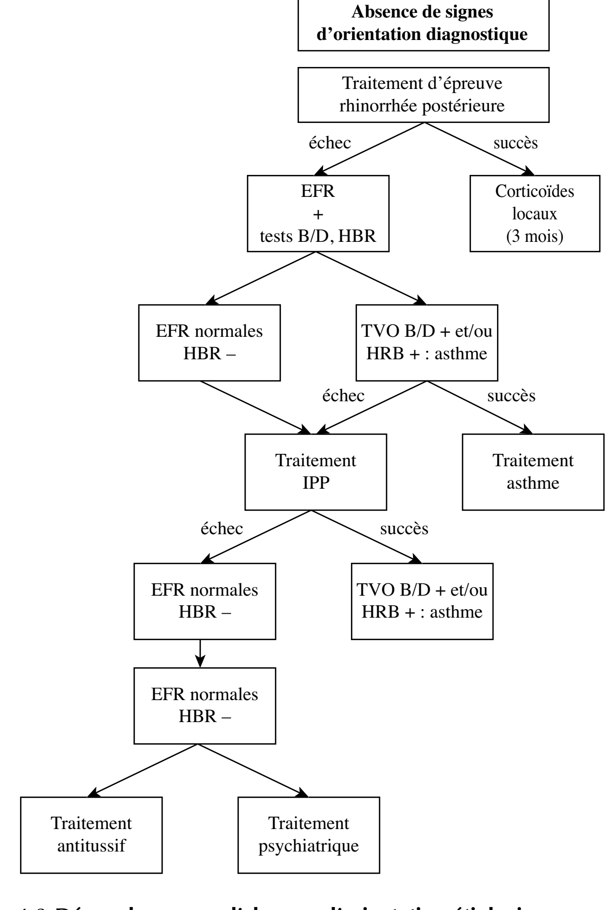


Figure 4-2 **Démarche en cas d'absence d'orientation étiologique.**

TRAITEMENTS ANTITUSSIFS

Les traitements antitussifs ne sont indiqués que pour les toux invalidantes, non productives, sans étiologie ou avec une étiologie non curable.

Les dérivés opioïdes sont en théorie efficaces en contrôlant le centre de la toux, ils n'ont jamais montré d'efficacité très supérieure aux placebos dans les études contrôlées. Il en est de même pour les antihistaminiques, anticholinergiques ou les non-antihistaminiques non opiacés.

Tableau 4-II **Complications principales de la toux.**

Complications de la toux	
Respiratoires	Traumatisme laryngé Pneumothorax, pneumomédiastin, pneumopéritoine, emphysème sous-cutané, rupture bronchique
Cardiovasculaires	Troubles du rythme Dysfonctionnement de cathéter, pétéchies, purpura, rupture de veines (sous-conjonctivale, nasale, anale)
Neurologiques	Syncope (ictus laryngé), céphalées, embolie gazeuse
Digestives	RGO, perforation œsophagienne, rupture splénique, hernie inguinale
Musculo-squelettiques	Fractures de côtes, hernie discale Rupture des grands droits, lâchage de suture, élévation des CPK Incontinence urinaire

POUR EN SAVOIR PLUS

An empiric integrative approach to the management of cough. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 2006, *129* : 222S-231S.

Recommandations pour la pratique clinique : la toux chronique de l'adulte. Rev Pneumol Clin, 2006, *62* : 271-286.

Chapitre 5

Urgences

INSUFFISANCE RESPIRATOIRE AIGUË

N. de Prost

L'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) est un motif fréquent de consultation aux urgences et représente la première cause d'admission en réanimation. Sa détection impose d'initier de façon parallèle et non séquentielle les démarches suivantes : rechercher des signes de gravité, débuter une démarche diagnostique et mettre en œuvre un traitement symptomatique et étiologique. Ce chapitre présentera les points clés de ces différentes étapes. Le lecteur se réfèrera néanmoins aux chapitres spécifiques pour une présentation plus détaillée de la stratégie diagnostique et des modalités de traitement des différentes causes d'IRA.

DÉFINITIONS

L'IRA renvoie stricto sensu à l'hypoxie tissulaire car elle fait référence à une défaillance de la respiration cellulaire aérobie (la glycolyse aérobie permet la production d'énergie – 2 + 36 molécules d'ATP – et est associée à la libération de CO_2), définie biologiquement par une élévation de la lactacidémie. Cependant, dans la pratique clinique, l'IRA est assimilée à une incapacité du système respiratoire à assurer les échanges gazeux normalement et repose sur une définition gazométrique (hypoxémie profonde – $PaO_2 < 60$ mmHg – avec ou sans hypercapnie).

La détresse respiratoire aiguë (DRA) a une définition clinique : c'est la présence de signes de gravité respiratoires, classés en signes de lutte ou de faillite, et extrarespiratoires (Tableau 5-I).

Tableau 5-I **Signes cliniques de gravité à rechercher devant une détresse respiratoire aiguë.**

Signes respiratoires	**Signes extrarespiratoires**
Signes de lutte :	*Neurologiques :*
Fréquence respiratoire > 30/min	Astérixis
Polypnée superficielle	Agitation, confusion, coma
Mise en jeu des muscles respiratoires accessoires	*Circulatoires :*
Signes de faillite :	Insuffisance cardiaque droite
Respiration abdominale paradoxale	Pouls paradoxal
Cyanose	Hypertension artérielle
	Choc

CLASSIFICATION DES INSUFFISANCES RESPIRATOIRES AIGUËS

Les IRA hypoxémiques résultent la plupart du temps d'un effet shunt mais d'autres mécanismes d'hypoxémie peuvent être impliqués et éventuellement associés (Tableau 5-II). Elles regroupent principalement les pneumopathies aiguës infectieuses, l'œdème aigu du poumon (OAP) cardiogénique, l'embolie pulmonaire et le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (Tableau 5-III).

Les IRA hypercapniques traduisent toujours l'existence d'une insuffisance ventilatoire. Celle-ci peut résulter de la défaillance de n'importe lequel des chaînons reliant les centres respiratoires à la cage thoracique dont la déformation permettra de générer la ventilation (*voir* Tableau 5-II). Lorsque les rapports ventilation-perfusion sont normaux, la somme $PaO_2 + PaCO_2$ est constante (140 mmHg en air ambiant). Dans le cas contraire, comme dans la décompensation aiguë d'insuffisance respiratoire chronique, l'existence d'un effet shunt associé à l'hypoventilation alvéolaire se traduit gazométriquement par une DRA hypercapnique et hypoxémique (c'est-à-dire la somme $PaO_2 + PaCO_2$ est < 120 mmHg).

Les IRA sans anomalie gazométrique se rencontrent lors des dyspnées inspiratoires et traduisent la présence d'une obstruction des voies aériennes supérieures. La normalité des gaz du sang ne doit pas rassurer le clinicien car leur dégradation est tardive et traduit une défaillance de la pompe respiratoire.

Tableau 5-II **Mécanismes physiologiques des hypoxémies et de l'hypercapnie.**

Hypoxémie	Hypercapnie
Hypoventilation alvéolaire Hétérogénéité des rapports ventilation-perfusion Shunt vrai Trouble de la diffusion de l'O_2 Baisse de la FiO_2	Hypoventilation alvéolaire*

* $PaCO_2$ = k VCO_2/VA, où VCO_2 est la production de CO_2, VA la ventilation alvéolaire, et k une constante ; FiO_2 : fraction inspirée en oxygène.

Tableau 5-III **Causes de SDRA (d'après Ware et Matthay, 2000).**

SDRA pulmonaires	SDRA extrapulmonaires
Pneumonie aiguë Inhalation de liquide gastrique Contusion pulmonaire Embolie graisseuse Noyade Pneumopathie médicamenteuse Inhalation toxique (fumées, gaz hydrochlorés) Reperfusion pulmonaire post-transplantation ou embolectomie Pneumonie interstitielle aiguë*	Sepsis extrapulmonaire Polytraumatisme Transfusions de produits sanguins Pancréatite aiguë Circulation extracorporelle

* Anciennement syndrome d'Hamman-Rich.

STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE

Les antécédents médico-chirurgicaux du patient, en particulier d'insuffisance respiratoire ou cardiaque chronique, l'anamnèse et l'examen physique sont évidemment le point de départ de la réflexion diagnostique. Ils ne seront pas détaillés dans ce chapitre devant la multiplicité des causes d'IRA, mais le lecteur pourra se référer aux chapitres correspondants.

De multiples algorithmes diagnostiques ont été proposés pour aider le clinicien à s'orienter devant une IRA (Figure 5-1). Trois examens complémentaires sont incontournables :

– la radiographie thoracique de face : elle recherchera de façon systématique les éléments suivants : infiltrats parenchymateux symétriques ou non avec ou sans bronchogramme aérique, cardiomégalie, épanchement liquidien (uni- ou bilatéral) ou gazeux de la plèvre, distension

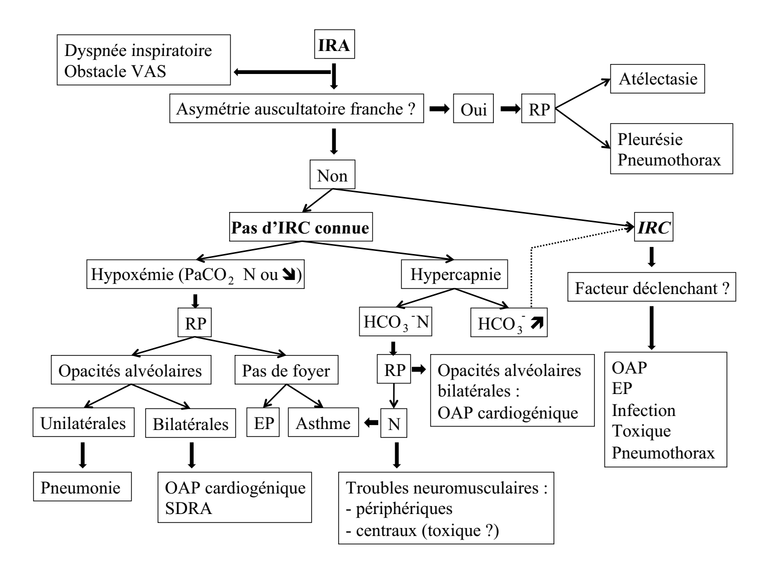


Figure 5-1 **Algorithme de prise en charge d'une insuffisance respiratoire aiguë.**
VAS : voies aériennes supérieures ; RP : radiographie pulmonaire ; IRC : insuffisance respiratoire chronique ; EP : embolie pulmonaire ; OAP : œdème aigu du poumon ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigu ; N : normal(e).

thoracique. La présence d'une opacification totale d'un poumon (« poumon blanc ») peut résulter d'un syndrome alvéolaire, d'une atélectasie complète (attraction du médiastin homolatérale), d'un épanchement liquidien de grande abondance (refoulement du médiastin controlatéral), ou d'un aspect post-pneumonectomie totale ;

– les gaz du sang artériels : ils permettront de classer l'IRA et d'en apprécier la gravité. Bien que cela facilite leur interprétation, ils ne doivent pas être effectués systématiquement en air ambiant, au risque d'exposer le patient à une désaturation dangereuse. On appréciera toujours la PaO_2 en fonction de la fraction inspirée en oxygène (FiO_2). Lorsque celle-ci n'est pas connue précisément, on peut estimer qu'un débit d'oxygène de 3 à 5 l/min correspond à une FiO_2 d'environ 25-30 % et 10 l/min à 35-45 %. Un calcul précis de la FiO_2 n'est pas possible car le débit inspiratoire du malade n'est pas connu. La FiO_2 appliquée peut en revanche être connue en utilisant des valves « Venturi » qui autorisent un mélange air/oxygène constant. La principale limitation de

ces masques tient à la présence de fuites, surtout quand le débit inspiratoire du malade est supérieur au débit délivré par le masque, avec pour conséquence une diminution de la FiO_2 réellement délivrée par rapport à la FiO_2 théorique. Une IRA hypercapnique avec un taux de bicarbonates élevé suggère l'existence d'une hypercapnie chronique avec adaptation rénale à l'acidose respiratoire. La gravité de la décompensation aiguë sera alors jugée sur le pH (< 7,35). L'existence d'une acidose métabolique ou d'une rétention chronique de bicarbonates non associée à une hypercapnie chronique (déplétion par diurétiques de l'anse par exemple) doit bien sûr être appréciée ;

– l'électrocardiogramme (ECG) : la présence de troubles de repolarisation, d'une hypertrophie ventriculaire gauche, ou d'un trouble du rythme supraventriculaire rapide orientera vers une IRA cardiogénique. Des signes de surcharge droite (déviation axiale droite, aspect « S1Q3 », bloc de branche droit, hypertrophie auriculaire droite) orienteront vers une embolie pulmonaire ou une insuffisance respiratoire chronique compliquée de cœur pulmonaire chronique.

D'autres examens complémentaires pourront être utiles à l'orientation diagnostique initiale :

– l'échocardiographie-Doppler : réalisable au lit du malade, c'est l'examen de référence pour discriminer une IRA cardiogénique d'une IRA non cardiogénique. Outre l'évaluation de la fonction systolique du ventricule gauche, qui est préservée chez environ 45 à 50 % des patients ayant un OAP cardiogénique, elle permet l'évaluation des pressions de remplissage du cœur gauche par l'étude de la fonction diastolique du ventricule gauche. C'est également l'examen de référence pour rechercher un épanchement péricardique et évaluer son retentissement ou pour évaluer la présence d'un cœur pulmonaire aigu ou chronique ;

– les peptides natriurétiques : le BNP et le NT-proBNP présentent d'excellentes valeurs prédictives positives et négatives pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque gauche congestive : le diagnostic est peu probable quand les taux de BNP et NT-proBNP sont respectivement inférieurs à 100 et 400 pg/ml, et très probable pour des valeurs supérieures à 400 et 2 000 pg/ml, respectivement. Entre ces valeurs, il existe une « zone grise » où ces marqueurs ne sont pas discriminants car leur élévation peut refléter une élévation de la pression transmurale des cavités cardiaques droites. D'autres situations cliniques fréquentes peuvent prendre en défaut ces biomarqueurs : l'insuffisance rénale majore leurs taux plasmatiques et les rend ininterprétables, une cinétique de dosage trop précoce (un dosage effectué 4 à 6 heures après une élévation brutale des pressions transmurales du ventricule gauche sera bas car les biomarqueurs n'auront pas encore été libérés dans la circulation) ; l'obésité est associée à des faux négatifs pour le NT-proBNP ; enfin, le rétrécissement mitral est un

faux négatif classique car il n'est pas associé à une élévation des pressions transmurales du ventricule gauche ;

– les troponines (I et T) : leur élévation dans un contexte clinique évocateur, en association avec des troubles de la repolarisation ventriculaire à l'ECG orientera évidemment l'étiologie de l'IRA vers une cause cardiogénique. Cependant, il faut se méfier des situations où l'élévation de troponine est associée soit à une ischémie myocardique au second plan (par exemple, une poussée ischémique chez un coronarien sévère ayant une pneumopathie infectieuse), soit à une étiologie non coronarienne (embolie pulmonaire, myocardite, dissection aortique...) ;

– la procalcitonine : c'est un marqueur validé d'infection bactérienne qui a également une valeur pronostique. Dans le cadre de l'IRA, son utilisation ciblée peut être une aide au diagnostic des infections respiratoires basses. Un taux de procalcitonine supérieur à 0,25 µg/l dans un contexte clinique évocateur rend le diagnostic de pneumonie bactérienne très probable.

TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

De façon schématique, le traitement symptomatique des IRA hypoxémiques repose sur une augmentation de la FiO_2, donc sur différentes méthodes d'oxygénothérapie, alors que les IRA hypercapniques nécessitent un support ventilatoire invasif ou non afin d'améliorer la ventilation alvéolaire. Ces mesures seront toujours associées à des traitements étiologiques (antibiotiques, bronchodilatateurs, diurétiques, anticoagulants, etc.).

Oxygénothérapie

Son objectif est d'obtenir une saturation artérielle en O_2(SaO_2) supérieure à 92 %. Ce seuil pourra être abaissé à 90 % lors de la décompensation aiguë de BPCO au cours de laquelle l'administration d'O_2 sera prudente, utilisant en règle générale des débits compris entre 0,5 et 2 l/min. Dans cette situation, l'objectif est de maintenir le patient dans la zone « à faible risque » de la courbe SaO_2-PaO_2 où une chute modérée de la PaO_2 ne va pas entraîner une chute importante de la SaO_2. Le risque d'aggravation de l'hypercapnie sous O_2, bien que probablement surestimé, existe chez ces malades et est lié à une détérioration des rapports ventilation-perfusion (augmentation de l'espace mort physiologique) plutôt qu'à une hypoventilation alvéolaire d'origine centrale. En dehors de cette situation particulière, le débit d'oxygène sera augmenté jusqu'à atteindre, sans les dépasser, les objectifs de SaO_2. L'oxygène peut être délivré en débit par le biais de lunettes nasales ou sondes, jusqu'à un débit de 6 à

8 l/min, puis à l'aide d'un masque à haute concentration, classiquement à un débit maximal de 15 l/min. Comme discuté plus haut, des masques à effet « Venturi » qui utilisent également la source d'oxygène mural permettent de délivrer une FiO_2 connue et stable. L'une des limitations majeures de ces différentes modalités d'oxygénothérapie est liée à la sécheresse des gaz muraux qui va entraîner un inconfort du patient par dessèchement des muqueuses d'intensité corrélée au débit d'oxygène utilisé. Des dispositifs d'oxygénothérapie humidifiée à haut débit ont récemment été développés et semblent très prometteurs pour la prise en charge des IRA hypoxémiques. Ils permettent l'administration de hauts débits d'O_2 (40 à 60 l/min) à une FiO_2 maximale de 1 avec une très bonne tolérance clinique.

Ventilation non invasive

La ventilation non invasive (VNI) permet de réaliser une assistance ventilatoire en volume ou pression par le biais d'une interface patient-machine (masque facial, nasal, casque de type « helmet »). Les deux indications formelles de la VNI sont la décompensation aiguë de BPCO avec acidose respiratoire (pH < 7,35) et l'OAP cardiogénique (en association avec le traitement médical et sans retarder la prise en charge spécifique d'un syndrome coronarien aigu) où elle permet une diminution significative du recours à l'intubation trachéale. D'autres indications existent, bien que le niveau de preuve soit moins fort (Tableau 5-IV). En particulier, la VNI reste une indication débattue dans le sous-groupe des patients hypoxémiques sévères (c'est-à-dire ceux ayant un SDRA) car certaines études ont suggéré qu'elle ne faisait que retarder le recours à l'intubation trachéale et pouvait exposer

Tableau 5-IV **Indications reconnues de la VNI chez l'adulte (adapté d'après la conférence de consensus commune SFAR, SPLF, SRLF, 2006).**

Intérêt certain	Décompensation de BPCO OAP cardiogénique
Intérêt probable	DRA hypoxémique de l'immunodéprimé Post-opératoire de chirurgie thoracique et abdominale Sevrage de la ventilation invasive chez les BPCO Prévention d'une IRA post-extubation Traumatisme thoracique fermé isolé Décompensation de maladies neuromusculaires chroniques et IRC restrictives Mucoviscidose décompensée

IRC : insuffisance respiratoire chronique.

Tableau 5-V **Contre-indications principales de la VNI (adapté d'après la conférence de consensus commune SFAR, SPLF, SRLF, 2006).**

• Environnement inadapté • Patient agité • Intubation imminente (sauf VNI en pré-oxygénation) • Coma (sauf coma hypercapnique de l'IRC) • État de choc • Sepsis sévère • Pneumothorax non drainé, plaie thoracique soufflante • Immédiatement après un arrêt cardiorespiratoire • Obstruction des VAS (sauf apnées du sommeil) • Vomissements incoercibles • Hémorragie digestive haute • Traumatisme crânio-facial grave

IRC : insuffisance respiratoire chronique.

les patients à un risque accru d'arrêt cardiaque hypoxique pendant l'intubation. Les contre-indications de la VNI sont détaillées dans le tableau 5-V. Quelle que soit son indication, la VNI doit être pratiquée par une équipe entraînée qui sera à même de sélectionner et surveiller les patients, d'adapter la meilleure interface et les réglages du ventilateur, et de détecter les situations d'échec qui impliqueront un recours à l'intubation trachéale.

Ventilation mécanique invasive

Elle devient indispensable en cas d'IRA sévère avec échec ou contre-indication à la VNI, de troubles de conscience ou d'état de choc associé. Des progrès majeurs dans la compréhension de la physiopathologie des lésions induites par la ventilation mécanique ont abouti à la réduction du volume courant (V_T) délivré au malade et à une amélioration du pronostic des patients ventilés mécaniquement atteints de SDRA. Les recommandations actuelles concernant la stratégie ventilatoire à appliquer à ces malades associent l'administration d'un V_T de 6 ml/kg de poids idéal théorique et d'une pression expiratoire positive telle que la pression télé-inspiratoire ne dépasse pas 28 cm H_2O. La normalisation de la $PaCO_2$ n'est pas un objectif en soit (concept « d'hypercapnie permissive »).

POUR EN SAVOIR PLUS

Conférence de consensus commune SFAR, SPLF, SRLF. Ventilation non invasive au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë (nouveau-né exclu). 12 octobre 2006.

THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME NETWORK. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med, 2000, *342* : 1301-1308.
WARE L, MATTHAY MA. The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med, 2000, *342* : 1334-1349.
WEST JB. Physiopathologie respiratoire. Paris, Éditions Pradel, 1995.

HÉMOPTYSIE MALADIE

M. Fartoukh, A. Parrot, A. Khalil, B. Bazelly, J. Assouad, J. Cadranel et M.-F. Carette

L'hémoptysie correspond à l'expectoration de sang au cours d'un effort de toux, provenant du secteur vasculaire thoracique vers le secteur aérien sous-glottique (voies aériennes ou parenchyme pulmonaire). Il est habituel de distinguer l'hémoptysie « symptôme » de l'hémoptysie « maladie ». L'hémoptysie symptôme est une situation fréquente en pathologie thoracique dont la prise en charge thérapeutique repose avant tout sur celle de la cause. Dans certaines situations, la mise en jeu du pronostic vital à court terme conduit à considérer l'hémoptysie comme une véritable maladie. L'hémoptysie maladie est un événement plus rare, dont la prévalence exacte est mal connue et qui nécessite une prise en charge thérapeutique propre urgente, qui prévaut généralement sur celle de la pathologie thoracique qu'elle révèle ou qu'elle complique. Il existe en effet un risque vital immédiat, la mortalité à court terme pouvant dépasser 50 % en l'absence de prise en charge thérapeutique initiale adaptée.

Une évaluation rigoureuse de la gravité immédiate de l'hémoptysie maladie est un préalable indispensable à une prise en charge thérapeutique initiale adaptée, dont les principes reposent, à court terme, sur le contrôle du syndrome hémorragique et le maintien d'une oxygénation correcte et, à plus long terme, sur le traitement étiologique.

RAPPELS D'ANGIO-ANATOMIE THORACIQUE

La vascularisation intrathoracique normale est composée de deux systèmes circulatoires, l'un nourricier (artères bronchiques), l'autre fonctionnel (artères pulmonaires). L'irruption de sang dans les voies

aériennes provient principalement (90 % des cas) de la circulation systémique (bronchique ou non bronchique), plus rarement de la circulation artérielle pulmonaire, et exceptionnellement des gros vaisseaux intrathoraciques.

Il existe de nombreuses anastomoses physiologiques entre les systèmes bronchique et pulmonaire. Dans certaines situations pathologiques, la vascularisation systémique intrathoracique est modifiée, avec la constitution plus ou moins rapide d'une hypervascularisation systémique (HVS), correspondant à une augmentation de calibre et de longueur des vaisseaux réalisant un aspect pseudo-angiomateux, et plus rarement des pseudo-anévrysmes. Ces modifications peuvent se situer au niveau des gros troncs artériels (hyperdébit) ou à l'intérieur du poumon, par réouverture des anastomoses entre le système bronchique et le système pulmonaire. Ainsi, une HVS se développe en moins de 7 jours en cas de défaut de la circulation pulmonaire proximale. Une HVS peut également se développer en cas de destruction du lit capillaire pulmonaire : tuberculose pulmonaire active ou séquellaire, dilatation des bronches et mucoviscidose, pneumoconioses, infections à pyogènes et germes à croissance lente. Enfin, l'hypertrophie de la circulation artérielle systémique bronchique peut correspondre à une hypervascularisation tumorale avec prolifération vasculaire angiomateuse, artériogenèse, shunts artério-pulmonaires, érosion vasculaire (nécrose), au cours des cancers bronchiques primitifs, des tumeurs carcinoïdes ou des métastases pulmonaires de certains cancers.

ÉLÉMENTS CARACTÉRISANT LA GRAVITÉ INITIALE D'UNE HÉMOPTYSIE MALADIE

La définition de la gravité d'une hémoptysie maladie à la prise en charge n'est pas consensuelle. Les critères de gravité habituellement proposés dans la littérature sont l'abondance de l'hémoptysie, la nécessité d'une admission à l'hôpital, l'administration d'un traitement vasoconstricteur par voie générale, d'une ventilation mécanique, d'amines vaso-actives, de transfusions, ou enfin la survenue du décès.

Volume/débit de sang expectoré

Le volume ou le débit de sang expectoré est associé à la mortalité, bien que les valeurs seuils de volume ou débit de sang expectoré rapportées dans la littérature susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital soient très variables selon les études, de 100 ml/24 h à 1 000 ml/48 h.

Retentissement respiratoire et hémodynamique

Les situations au cours desquelles l'administration d'une ventilation mécanique pour une insuffisance respiratoire aiguë ou d'amines vaso-actives pour un état de choc sont nécessaires ne concernent que 10 à 15 % des patients. De plus, il faut souligner que le retentissement hémodynamique est rare et tardif, en dehors des situations où l'administration d'une ventilation mécanique est nécessaire.

Comorbidités

L'existence de certaines comorbidités, notamment respiratoires, et la présence de diathèse hémorragique sont également considérées comme des critères de gravité.

Étiologies et mécanismes de l'hémoptysie

Le diagnostic étiologique de l'hémoptysie est important à établir car il permet d'approcher son mécanisme et, par conséquent, de proposer le traitement le plus approprié à la situation clinique. L'éventail des causes d'hémoptysie a longtemps été dominé par les infections, notamment dans les pays en voie de développement. On observe une modification progressive de l'éventail diagnostique étiologique dans les pays industrialisés, au profit des processus inflammatoires chroniques infectieux ou non, notamment le cancer bronchique, la dilatation des bronches, les séquelles de tuberculose et les greffes aspergillaires sur séquelles parenchymateuses pulmonaires.

Si l'hémoptysie liée aux dilatations des bronches répond quasi exclusivement à un mécanisme artériel systémique bronchique, les hémoptysies liées au cancer bronchique (nécrose d'une masse tumorale hilaire proximale) et à des causes infectieuses (faux anévrisme de Rasmussen dans le cadre d'une tuberculose, pneumonie nécrosante, aspergillose) ou inflammatoires (maladie de Behçet, syndrome de Hughes-Stovin) peuvent répondre à un mécanisme artériel pulmonaire, existant d'emblée ou se développant au cours du temps. Malgré une enquête étiologique approfondie, près de 15 % des hémoptysies restent sans cause identifiée. L'hémoptysie cryptogénique peut avoir un caractère massif et être associée à des anomalies vasculaires particulières : localisation ectopique de l'artère bronchique en position très superficielle et contigüe à la muqueuse bronchique, avec rupture de la paroi artérielle dans la lumière bronchique réalisant un syndrome de Dieulafoy bronchique. Le tabagisme et, d'une manière générale, l'inflammation bronchique, pourraient être des facteurs favorisants.

MESURES THÉRAPEUTIQUES DE L'HÉMOPTYSIE MALADIE

La prise en charge thérapeutique de l'hémoptysie maladie repose sur des mesures non mutuellement exclusives, combinant traitement médical, radiologie vasculaire interventionnelle et chirurgie thoracique. Elle est actuellement essentiellement guidée par l'abondance et le retentissement respiratoire de l'hémoptysie, mais repose également sur l'étiologie présumée et le mécanisme suspecté de l'hémoptysie, l'opérabilité du patient et la résécabilité éventuelle de la lésion causale. Les objectifs thérapeutiques sont tout d'abord symptomatiques, visant à contrôler l'hémorragie et éviter l'asphyxie par inondation alvéolaire ou obstruction bronchique, mais également étiologique, visant à traiter – ou plus précisément à préparer au traitement de – la cause de l'hémoptysie.

Traitement médical

Le premier volet du traitement médical repose sur des mesures générales : optimisation de l'oxygénation, positionnement en décubitus latéral du côté de l'hémoptysie, ventilation mécanique si nécessaire, contrôle des facteurs favorisant l'hémorragie si possible, et traitement vasoconstricteur par voie générale. Le second volet repose sur des mesures locales : traitement topique, chimique ou mécanique, administré par fibroscopie bronchique souple ou rigide.

Radiologie vasculaire interventionnelle

Dans les études récentes, le contrôle de l'hémoptysie par AEBS, immédiat et à plus long terme, est obtenu dans respectivement 70 à 100 % des cas et 50 à 85 % des cas. Il faut souligner les difficultés d'analyse et d'interprétation des performances thérapeutiques de la radiologie vasculaire interventionnelle, car le caractère complet on non de la procédure n'est pas toujours précisé. De plus, toutes ces études sont des études ouvertes, non contrôlées, évaluant l'efficacité et la sécurité de l'AEBS dans des populations parfois très différentes en termes d'effectif de patients inclus, de durée de période d'étude, de cause, d'abondance, et de gravité de l'hémoptysie. Enfin, il n'existe pas d'étude comparative d'une stratégie de prise en charge intégrant la radiologie vasculaire interventionnelle comparativement à des mesures médicales seules.

La procédure radiologique vasculaire interventionnelle est actuellement toujours réalisée après un angio-scanner thoracique multidétecteur (ASMD), qui a véritablement révolutionné la prise en charge thérapeutique de l'hémoptysie maladie, du fait de l'apport de l'angiographie par tomodensitométrie volumique. Il permet de localiser l'hémoptysie, de visualiser directement les artères systémiques bronchiques et non

bronchiques, de préciser la localisation des ostia, le trajet, la taille et l'hypertrophie éventuelle des artères avant la réalisation de l'artériographie. De plus, l'ASMD précise le mécanisme artériel bronchosystémique ou pulmonaire de l'hémoptysie. La visualisation sur l'ASMD d'une flaque de produit de contraste au sein d'une lésion nécrotique ou excavée se raccordant à l'arbre artériel pulmonaire doit faire évoquer un mécanisme artériel pulmonaire, notamment en cas d'aspergillose aiguë ou nécrotique, de tuberculose aiguë à risque de faux anévrysme de Rassmussen, de maladie de Behçet ou de syndrome de Hughes-Stovin, de cancer bronchique ou de pneumonie nécrosante.

Actuellement, les contre-indications à la réalisation de l'AEBS sont relatives, devant faire peser la balance bénéfice/risque pour chaque patient. Un échec de l'AEBS est possible dans 10 à 15 % des cas : absence d'hypervascularisation systémique, échec de cathétérisme, sonde instable, spasme (administration récente de terlipressine par voie systémique, cathétérisme), dissection ou hématome. À court terme, les récidives de l'hémoptysie peuvent être liées à la méconnaissance de certaines artères, notamment systémiques non bronchiques, à la réalisation de la procédure radiologique sous traitement vasoconstricteur (ou administré moins de 6 heures avant la procédure) ou à un mécanisme artériel pulmonaire méconnu initialement ou du fait d'une lésion évolutive au contact de la vascularisation pulmonaire. À plus long terme, les récidives peuvent être favorisées par la persistance de l'étiologie ou le redéveloppement d'une HVS. Certaines étiologies sont réputées particulièrement à risque, telles que la maladie aspergillaire, le cancer bronchique et la tuberculose.

Les complications de l'AEBS sont rares (moins de 5 % des cas) et dominées par les complications vasculaires, principalement neurologiques.

Chirurgie thoracique

Jusqu'à la fin des années 1970, la chirurgie thoracique était la seule technique disponible susceptible de modifier le pronostic immédiat de l'hémoptysie maladie. Actuellement, l'exérèse pulmonaire systématisée est la règle (segmentectomie, pneumonectomie). Une thoracoplastie apicale peut être associée, le plus souvent dans le cadre de lésions séquellaires, d'une infection à mycobactéries. Dans ces conditions, la chirurgie thoracique traite radicalement la cause de l'hémoptysie et n'expose pas à la récidive quand elle résèque une lésion localisée. Le paysage étiologique de l'hémoptysie maladie nécessitant le recours à la chirurgie s'est progressivement modifié au cours des 20 dernières années, et est actuellement dominé par la dilatation des bronches, la tuberculose pulmonaire et ses séquelles, incluant les greffes aspergillaires, et le cancer bronchique. Malgré son caractère curatif radical, la chirurgie thoracique peut être grevée d'une morbidité (fistule

broncho-pleurale, pyothorax, hémothorax, ventilation mécanique prolongée) et d'une mortalité intrahospitalière non négligeables, et ce d'autant plus qu'elle est réalisée en période hémorragique active non contrôlée et qu'une pneumonectomie est effectuée. Les séries chirurgicales récentes fournissent des taux de mortalité intrahospitalière de l'ordre de 10 à 20 %.

En dehors des situations où l'hémoptysie n'est pas contrôlée malgré un traitement médical bien conduit incluant éventuellement une procédure radiologique vasculaire interventionnelle, la décision de réaliser une résection pulmonaire dans l'objectif de prévenir une éventuelle récidive reste difficile, et doit reposer sur une analyse au cas par cas de la balance bénéfice/risque.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

La prise en charge thérapeutique de l'hémoptysie maladie doit être multidisciplinaire et mise en œuvre en urgence. Elle repose sur une évaluation correcte de la gravité initiale, intégrant l'abondance et le retentissement éventuel de l'hémoptysie, mais aussi sa cause et son mécanisme, et le terrain sur lequel elle survient.

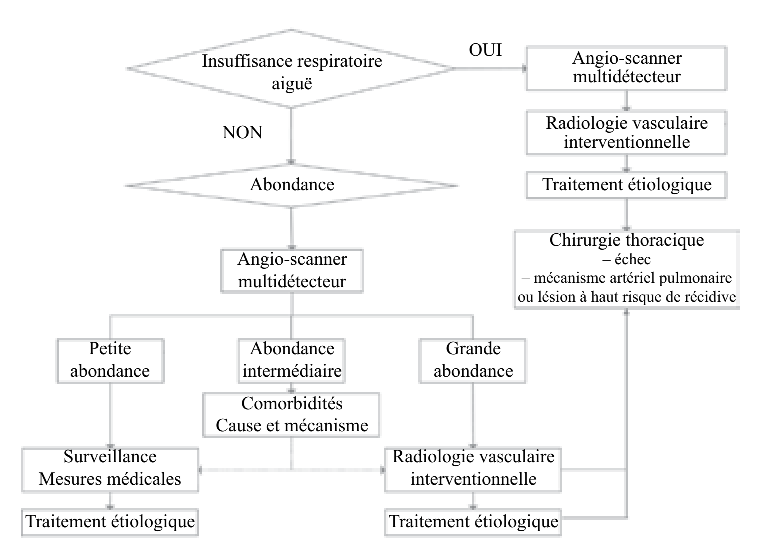


Figure 5-2 **Algorithme de prise en charge de l'hémoptysie maladie.**

À l'heure actuelle, l'algorithme de prise en charge présenté dans la figure 5-2 peut être proposé. Il incite à réaliser en première intention un angio-scanner thoracique multidétecteur pour guider la procédure de radiologie vasculaire interventionnelle en cas d'hémoptysie abondante ou d'insuffisance respiratoire aiguë. En cas de succès, la chirurgie thoracique élective peut être proposée dans un second temps pour prévenir la récidive, selon l'opérabilité du patient et la résécabilité de la lésion, dans le cadre de lésions thoraciques localisées compliquées d'épisodes d'hémoptysie abondante ou répétée dans le même territoire (dilatation des bronches localisée), de lésions étiologiques à haut risque hémorragique immédiat et de récidive (aspergillose), ou de lésions relevant d'un mécanisme artériel pulmonaire proximal chez des patients sélectionnés. Si l'embolisation est techniquement impossible et si l'hémoptysie persiste ou récidive précocement malgré une ou plusieurs embolisations, la seule stratégie envisageable est la chirurgie d'hémostase, et ce malgré ses risques.

CONCLUSION

La prise en charge thérapeutique de l'hémoptysie maladie s'est considérablement améliorée avec le développement de l'angio-scanner thoracique multidétecteur et les progrès de la radiologie vasculaire interventionnelle. La chirurgie thoracique est actuellement réservée aux échecs de la procédure radiologique interventionnelle et aux situations à risque de récidive hémorragique. L'amélioration des conditions opératoires est primordiale pour prévenir la morbi-mortalité dans ce contexte. L'évaluation de stratégies thérapeutiques ciblées sur le risque d'évolution défavorable ou la mortalité est maintenant nécessaire pour affiner encore la prise en charge de l'hémoptysie maladie.

POUR EN SAVOIR PLUS

Andréjak C, Parrot A, Bazelly B et al. Surgical lung resection for severe hemoptysis. Ann Thorac Surg, 2009, *88* : 1556-1565.

Fartoukh M, Parrot A, Khalil A. Aetiology, diagnosis and management of infective causes of severe haemoptysis in intensive care units. Curr Opin Pulm Med, 2008, 14 : 195-202.

Khalil A, Nedelcu C, Korzec J, Carette MF. Hémoptysie : physiopathologie et apport de l'angiographie par tomodensitométrie volumique. *In :* Radiodiagnostic Cœur-poumon. Paris, Elsevier-Masson, 2005.

REMY-JARDIN M, BOUAZIZ N, DUMONT P et al. Bronchial and nonbronchial systemic arteries at multi-detect row CT angiography : comparison with conventional angiography. Radiology, 2004, *233* : 741-749.

SAKR L, DUTAU H. Massive hemoptysis : an update on the role of bronchoscopy in diagnosis and management. Respiration, 2010, *80* : 38-58.

Chapitre 6

Maladies des voies aériennes

ASTHME AIGU GRAVE ET ASTHME AUX URGENCES

S. Salmeron, J.-L. Jagot, C. Beuzelin, M. Lafay, F. Bargat, F.-X. Blanc et S. Jouveshomme

Grande urgence médicale, l'asthme aigu grave (AAG) est dû à un bronchospasme majeur responsable d'une insuffisance respiratoire aiguë menaçant le pronostic vital. Depuis les années 2000, la mortalité liée à l'asthme est en décroissance et se situe autour de 1 300 décès annuels grâce aux progrès de sa prise en charge et des traitements efficaces disponibles. Les décès surviennent surtout en dehors de l'hôpital, justifiant une prise en charge préhospitalière optimale. La grande majorité des décès est évitable, soulignant l'importance des mesures de prévention.

DÉFINITION DE L'ASTHME AIGU GRAVE

L'AAG est défini par :

– la présence de signes cliniques de gravité au cours d'une crise d'asthme ;

– et/ou d'une valeur de débit expiratoire de pointe (DEP) inférieure ou égale à 30 % de la théorique ou optimale du patient.

Ces critères sont admis de manière internationale et conditionnent la prise en charge immédiate, sans attendre la documentation d'une hypercapnie.

Les abaques des valeurs de DEP (fonction du sexe, de l'âge et de la taille des patients) doivent être en possession de tout urgentiste, pneumologue et réanimateur, et accessibles dans toutes les structures de soins aigus.

FACTEURS CONCOURANT À LA SURVENUE DE L'ASTHME AIGU GRAVE

Profil de l'asthmatique à risque d'asthme mortel (Tableau 6-I)

Certains facteurs liés à l'histoire de l'asthme du patient et aux conditions psycho-sociales, caractérisent l'asthmatique à risque. Ces critères doivent toujours être recherchés par l'interrogatoire car ils déterminent les mesures de prévention. La non-observance du traitement est un facteur de risque majeur.

Mauvaise perception de la dyspnée et sous-évaluation de la gravité par certains patients

Certains patients ont une sensation de dyspnée émoussée et sont incapables de ressentir une obstruction, même marquée, des voies aériennes.

Tableau 6-I **Profil de l'asthmatique à risque d'asthme mortel.**

Facteurs socio-démographiques – Conditions socio-économiques défavorisées, précarité – Difficulté d'accès aux soins
Histoire de l'asthme – Intubation précédente pour AAG – Hospitalisations ou consultations répétées aux urgences dans l'année précédente – Hospitalisation ou consultation aux urgences le mois précédent – Pneumothorax ou pneumo-médiastin au cours d'un asthme aigu grave – Maladie cardiaque ou respiratoire sévère associée – Corticothérapie orale au long cours – Intolérance à l'aspirine et aux AINS
Facteurs socio-psychologiques – Non-compliance au traitement ou aux rendez-vous – Déni de la maladie, poursuite du tabagisme, corticophobie – Maladie psychiatrique ou problèmes psychologiques graves

Ces « mauvais percepteurs » n'ont aucun symptôme jusqu'à ce que l'importance de l'obstruction soit majeure, responsable d'une détresse respiratoire d'évolution rapide. Ces patients consultent plus fréquemment aux urgences et sont plus souvent hospitalisés pour asthme aigu grave.

Prise en charge insuffisante des patients

Une prise en charge inadéquate contribue à la survenue d'un asthme aigu grave. Une étude récente, aux États-Unis, a montré que seulement 28 % des patients adultes hospitalisés pour un asthme aigu avaient un plan écrit de gestion de la crise en cas d'exacerbation sévère. Dans cette étude, 60 % des patients qui avaient contacté leur médecin pendant l'exacerbation ayant précédé l'admission à l'hôpital n'avaient bénéficié d'aucune modification thérapeutique. En France, l'enquête ASUR a révélé que moins de la moitié des patients qui avait consulté un médecin dans les 24 heures précédant leur arrivée à l'hôpital avait reçu une prescription ou l'administration d'une corticothérapie orale. Le traitement de fond, en particulier les corticoïdes inhalés, restent sous-utilisés en regard des recommandations en vigueur.

Facteurs déclenchants

Une intolérance médicamenteuse doit toujours être recherchée (en particulier la prise d'aspirine ou d'AINS chez les sujets intolérants, mais également une allergie à la pénicilline...). La sensibilisation par certains allergènes comme la moisissure *Alternaria* est également associée à un risque accru d'AAG.

RAPIDITÉ DE SURVENUE DE L'ASTHME AIGU GRAVE ET FACTEURS DÉCLENCHANTS

L'AAG peut survenir après une aggravation progressive ou de manière explosive. Les facteurs déclenchants sont souvent différents.

Exacerbation de l'asthme pendant plusieurs jours

La persistance des symptômes ou leur répétition pendant plus de 24 h définit une « exacerbation de l'asthme ». L'inflammation bronchique est quasi constante dans ce cas. Les exacerbations sont favorisées par un traitement de fond insuffisant et peuvent être déclenchées par les infections des voies aériennes supérieures (sinusite), la grippe, les bronchites aiguës et l'exposition persistante aux allergènes ou à des vapeurs toxiques (notamment lors d'exposition professionnelle ou à des produits d'entretien domestiques). Plus de la moitié des patients hospitalisés pour un asthme sévère ont une exacerbation depuis plus de 7 jours.

Crise d'asthme d'aggravation rapide : en moins de 24 heures

L'AAG peut survenir après l'aggravation d'une crise en moins de 24 heures. Les facteurs favorisants peuvent être ceux de l'exacerbation ou de l'asthme suraigu.

Asthme suraigu : en moins de 3 heures

L'asthme suraigu est une forme d'AAG marqué par une asphyxie survenant de manière explosive, pouvant conduire au décès en moins d'une heure, parfois en quelques minutes. Il est responsable d'un grand nombre de décès au domicile. Il touche volontiers des sujets jeunes de moins de 30 ans. L'inflammation est minime ou absente, le bronchospasme étant le mécanisme prédominant. Le facteur déclenchant est souvent une prise médicamenteuse contre-indiquée, une exposition allergénique massive, mais peut également être un stress psychologique aigu.

TABLEAU CLINIQUE DE L'ASTHME AIGU GRAVE (Tableau 6-II)

Tout appel téléphonique pour une crise d'asthme doit faire craindre un AAG et déclencher une prise en charge préhospitalière. La recherche de signes de gravité doit être systématique devant toute crise inhabituelle

Tableau 6-II **Signes de gravité de l'asthme aigu.**

Signes d'alarme faisant craindre la mort imminente – Troubles de la conscience, somnolence, coma – Pauses ou arrêt respiratoire – Hypercapnie > 50 mmHg
Signes de gravité définissant l'AAG • *Signes respiratoire* – Difficulté à parler ou tousser – FR > 30/min – Orthopnée (nécessité de maintenir la position assise) – Contraction des sterno-cléido-mastoïdiens, respiration abdominale paradoxale – Sueurs, cyanose – Silence auscultatoire • *Signes hémodynamiques* – FC > 120/min • *Signes neuropsychiques* – Anxiété, agitation • *Données paracliniques* – DEP < 30 % théorique – SaO_2 < 92 % – $PaCO_2$ ≥ 40 mmHg

motivant une consultation en urgence. Elle repose sur l'examen clinique et la mesure du DEP. La présence d'un des signes impose une prise en charge immédiate optimale et le transfert en milieu spécialisé. Aucun des signes cliniques pris isolément n'étant étroitement corrélé à la sévérité de l'obstruction, la mesure du DEP doit être systématique. Elle est possible dans 90 % des cas des patients vus aux urgences.

– Une valeur de DEP inférieure à 30 % de la théorique (th) ou optimale (opt) signe l'AAG.

– Environ 15 % des patients possèdent un débitmètre de pointe, d'une manière pragmatique la référence à la valeur théorique est habituellement utilisée.

– En cas de gravité extrême, une minorité de patients ne parvient pas à exécuter la manœuvre ; les autres signes de gravité sont alors indiscutables.

Attention, chez le sujet jeune, une grande discordance peut être observée avec un DEP inférieure à 30 % sans signe de gravité évident, car il est capable de « lutter contre l'obstruction bronchique » par la contraction puissante des muscles abdominaux à l'expiration.

TRAITEMENT DE L'ASTHME AIGU GRAVE

Le traitement doit être débuté immédiatement quel que soit le lieu de prise en charge, au domicile du patient par le médecin traitant, une équipe préhospitalière (SAMU, SMUR ou pompiers) ou aux urgences de l'hôpital. Le traitement initial fait appel aux bronchodilatateurs, aux corticoïdes et à l'oxygène lorsqu'il est disponible.

Traitement initial

Oxygène nasal

Il est toujours indiqué dès que possible. Quel que soit le niveau de la capnie (car il ne s'agit pas ici d'une hypercapnie chronique), un débit de 3-4 l/mn est habituellement suffisant pour maintenir une SaO_2 > 90 %. L'oxygène est le gaz vecteur habituel des nébulisations de bronchodilatateurs.

Bronchodilatateurs inhalés en urgence

• **β_2-agonistes** : ce sont les bronchodilatateurs les plus puissants et les plus rapides ; ils agissent directement sur le muscle lisse bronchique. Ils ont un index thérapeutique élevé permettant l'administration de fortes doses. Leur effet est immédiat (net après 5 minutes, maximal après 15-20 minutes). Il n'existe aucune limitation à la dose à administrer tant

que l'obstruction bronchique reste sévère ; ils peuvent donc être administrés sans crainte chez un patient qui en a consommé de nombreuses bouffées dans les heures qui précèdent. La voie inhalée est toujours prioritaire en raison de son efficacité, de sa tolérance et de sa simplicité d'administration.

• La **nébulisation** est la voie de choix (2 à 3 nébulisations de 5 mg de salbutamol ou terbutaline au cours de la première heure). Elle est très rapidement efficace.

• D'autres modalités d'administration répétée de β_2-agonistes inhalés peuvent être utilisées au domicile du patient, dans l'équipe préhospitalière : aérosols doseurs à l'aide d'une chambre d'inhalation (2 à 4 bouffées, soit 200 à 400 µg de salbutamol ou équivalent) environ toutes les 5 à 10 minutes.

Attention, la nébulisation de β_2-agonistes doit être appliquée même en cas de troubles de conscience imposant l'intubation car plus d'un tiers des patients reprend une ventilation suffisante et n'est finalement pas intubé.

L'administration sous-cutanée de β_2-agonistes (0,5 mg de salbutamol ou terbutaline) est également efficace. Elle est parfois utilisée en médecine de ville par le médecin traitant ; cependant, l'efficacité de la voie inhalée en limite l'intérêt. Les β_2-agonistes en intraveineux (IV) n'ont pas d'intérêt dans le traitement initial.

Anticholinergiques

Leur effet bronchodilatateur est moins puissant et plus progressif que celui des β_2-agonistes (délai 15 à 20 minutes, effet maximal 30 à 90 minutes). L'association d'anticholinergiques nébulisés aux β_2-agonistes est recommandée dans le traitement initial de l'asthme aigu grave, notamment dans les services d'urgence. La dose utilisée chez l'adulte est de 0,5 mg de bromure d'ipratropium associée aux β_2-agonistes nébulisés.

Corticoïdes systémiques

Leur effet est différé (plus de 6 heures). Leur emploi précoce est néanmoins systématique car ils réduisent la durée des exacerbations sévères et permettent d'éviter les réaggravations secondaires. Ils potentialisent l'effet des β_2-agonistes au niveau du muscle lisse bronchique. La voie orale et la voie IV ont une efficacité comparable. Une dose de 1 à 2 mg/kg pendant les 24 premières heures est souvent proposée.

Aux urgences, la voie orale (60 mg de prednisone ou prednisolone) est suffisante. Les comprimés peuvent être donnés après la fin de la première nébulisation.

La méthylprednisolone IV est le plus souvent utilisée secondairement en réanimation en l'absence d'amélioration initiale.

Réponse au traitement initial

• L'évaluation de la réponse thérapeutique doit être faite rapidement, au mieux au cours de la première heure.

• Un DEP supérieur ou égal à 50 % de la théorique sous traitement définit une bonne réponse.

En cas de bonne réponse, le patient est plus calme, et sa fréquence respiratoire diminuée. Les patients « bons répondeurs » peuvent être individualisés très tôt, souvent dès la 30e minute (après la première nébulisation) (Figure 6-1).

Traitement secondaire

La majorité des patients répond bien au traitement initial. Cependant, l'état de 20 à 30 % des patients ne s'améliore pas malgré un traitement adéquat. Un traitement de seconde ligne est alors administré tout en poursuivant les nébulisations. Il fait appel à des médicaments intraveineux (β_2-agonistes,

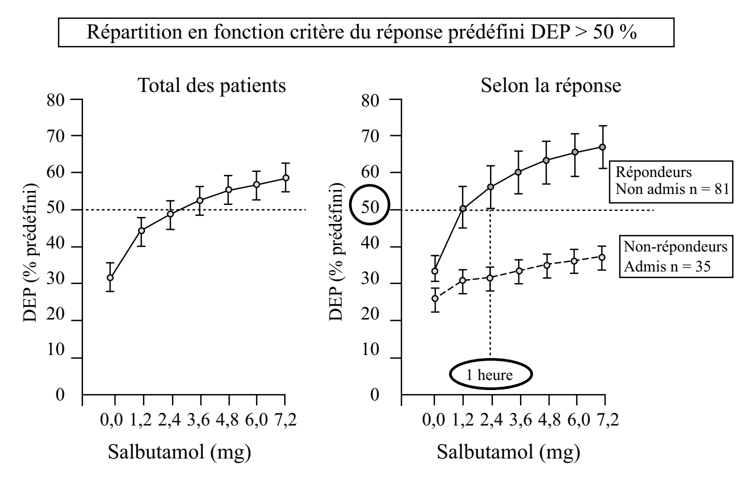


Figure 6-1 **Réponse au traitement après administrations répétées de β_2-agonistes inhalés aux urgences (dans cette étude, à travers une chambre d'inhalation) (d'après Rodrigo et Rodrigo, 1998).** Une bonne réponse est mise précocement en évidence au cours de la première heure.

sulfate de magnésium) ou à un mélange hélium-oxygène. L'aminophylline IV n'est plus recommandée chez l'adulte en raison de sa mauvaise tolérance et de l'absence de bénéfice en association aux β_2-agonistes.

Les techniques de ventilation non invasive et la ventilation avec des dérivés halogénés font l'objet de publications anecdotiques et ne peuvent faire l'objet de recommandations, notamment aux urgences.

Sulfate de magnésium

Le sulfate de magnésium a une action relaxante sur le muscle lisse bronchique. Il est utilisé par voie IV. L'administration de 1 à 2 g en 20 minutes est efficace chez les patients les plus graves, ayant un DEP ou un VEMS < 30 % de la théorique à l'arrivée. L'utilisation du sulfate de magnésium isotonique (7,5 mg/100 ml) en tant que véhicule associé au salbutamol nébulisé, s'est également avérée efficace chez des patients ayant une obstruction sévère.

β_2-agonistes intraveineux

Les β_2-agonistes IV, fréquemment utilisés en réanimation en France (salbutamol 0,5 mg/h en doublant les doses toutes les 15 minutes si nécessaire), ont été peu évalués chez l'adulte. Ils sont souvent associés aux nébulisations en l'absence de réponse initiale. L'adrénaline est utilisée en réanimation par certains dans les formes les plus graves, mais sa supériorité par rapport aux β_2-agonistes sélectifs n'est pas démontrée.

Mélange hélium-oxygène

Le mélange hélium-oxygène est moins dense que l'air et modifie le régime d'écoulement gazeux en le rendant laminaire. L'héliox permet de soulager rapidement les patients qui présentent une obstruction extrême en diminuant ses conséquences hémodynamiques (pouls paradoxal) et le travail respiratoire. Il agit rapidement et pourrait constituer une alternative dans les cas les plus graves en attendant l'effet des médicaments conventionnels. Son intérêt n'a pas été démontré à grande échelle, ne permettant pas d'établir des recommandations.

Ventilation mécanique-ventilation non invasive

La ventilation mécanique est habituellement instituée en dernier recours, après échec du traitement médical maximal, devant des troubles de la conscience ou un arrêt respiratoire. Il s'agit d'une ventilation à haut risque de complication barotraumatique (pneumothorax, pneumomédiastin). Son but est d'essayer de minimiser les phénomènes d'hyperinflation, sans chercher à normaliser la $PaCO_2$. Il faut tenter

d'éviter les curares en raison du risque élevé de myopathies liées à l'association curares-corticoïdes.

La ventilation non invasive est souvent tentée pour éviter le recours à l'intubation chez les patients conscients qui ne sont pas au stade d'arrêt respiratoire.

ASTHME AUX URGENCES : PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE

• **Évaluation clinique et détermination de la gravité** : l'interrogatoire doit rechercher un profil d'asthmatique à risque, notamment les antécédents de consultation aux urgences et hospitalisations, mais également un traitement de fond intense et une corticothérapie orale. La mesure du DEP et la SaO_2 doivent être systématiques.

• **Le traitement doit être institué immédiatement sans attendre les examens complémentaires** : une nébulisation de β_2-agonistes doit être administrée immédiatement. Les anticholinergiques n'ont pas d'intérêt en dehors des crises graves. Les corticoïdes oraux ou IV, obligatoires, peuvent être administrés après la première nébulisation.

• **Les gaz du sang ne sont pas nécessaires dans la plupart des cas** : ils sont indiqués en cas de tableau clinique d'AAG, de DEP inférieur à 40 % de la théorique ou de SaO_2 inférieure à 92 %. Une normocapnie témoigne de la gravité car elle reflète une hypoventilation relative. L'hypercapnie annonce un épuisement respiratoire. Une $PaCO_2$ supérieure ou égale à 50 mmHg fait craindre l'arrêt respiratoire. Une acidose métabolique lactique est souvent associée à l'hypercapnie.

• **La radiographie du thorax n'a d'intérêt que chez les patients à hospitaliser** : elle est peu informative dans les cas simples, montrant simplement une distension thoracique. Chez les patients admis, elle recherche une complication (pneumothorax, pneumomédiastin) ou un facteur déclenchant (foyer infectieux) ou une participation cardiaque chez le sujet âgé.

• **L'orientation du patient doit être prise assez tôt, avant la 4e heure** (Figure 6-2) : tout patient dont le DEP reste inférieur à 50 % th/opt après un traitement intense doit être admis. Lorsque le DEP reste entre 50 et 60 %, l'orientation est décidée au cas par cas : elle dépend des facteurs de risques, des conditions d'accès aux soins et de l'heure de la prise en charge aux urgences.

• **Modalités de traitement de sortie des urgences ou de l'hospitalisation** : les 10 « commandements » des conditions de sortie sont les suivants :

– le patient sortant doit avoir un DEP suffisant et une auscultation normale ;

– l'ordonnance de sortie doit comprendre une corticothérapie orale pendant 7 jours. Une dose de 40 mg/j est le plus souvent adaptée ;

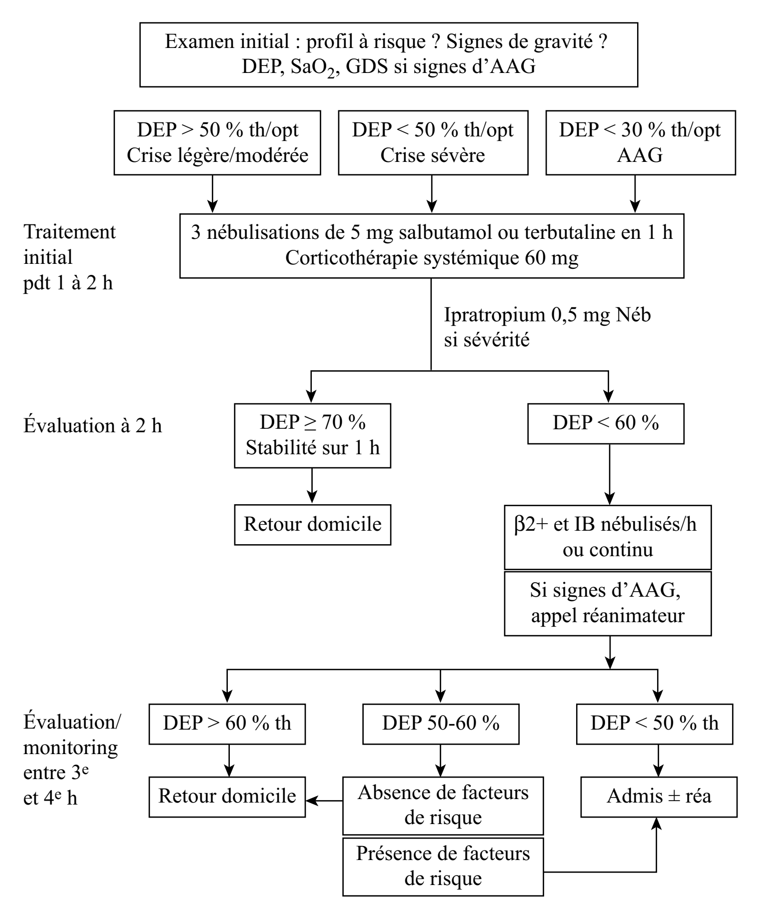


Figure 6-2 **Asthme aigu aux urgences : schéma de prise en charge et critères d'hospitalisation (adapté d'après Global initiative for asthma, 2011 et British thoracic society, 2012).**
th/opt : théorique ou optimale ; IB : bromure d'ipratropium.

– le traitement inhalé doit être maximal pendant un mois et les associations fixes considérées ;

– la technique de prise des médicaments inhalés doit être vérifiée ;

– un plan d'action détaillé doit être remis et expliqué au patient (reposant sur les symptômes ou la valeur du DEP) ;

– il est recommandé de prescrire un débitmètre de pointe au patient ;

– les facteurs aggravants/déclenchants doivent être revus et expliqués au patient (tabac, irritants, exposition aux allergènes...) ;

– un rendez-vous avec le médecin traitant doit être pris dans la semaine ;

– un rendez-vous avec un spécialiste pneumologue est recommandé dans le mois qui suit ;

– il est recommandé d'orienter le patient vers un centre d'éducation thérapeutique afin de vérifier à distance la compréhension de la maladie, les cibles du traitement, les facteurs favorisants et l'aptitude à réagir de manière adaptée.

PRÉVENTION

La prévention de l'AAG repose sur la prise en charge au long cours et la supervision régulière des patients à risque. Les corticoïdes inhalés constituent la base du traitement de fond, réduisant les exacerbations, la fréquence des hospitalisations et l'incidence de l'asthme mortel. La mesure du DEP et la recherche systématique des facteurs aggravants doivent être effectuées d'une manière régulière, à chaque consultation. Le contrôle de l'asthme doit également être évalué à chaque consultation.

Le traitement des exacerbations repose sur une corticothérapie orale de courte durée et l'éviction ou le traitement du facteur déclenchant.

POUR EN SAVOIR PLUS

British thoracic society, Scottish intercollegiate guidelines network. British guidelines on the management of asthma. A National Clinical Guideline. Revised 2012 (www.brit-thoracic.org.uk).

Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. National institutes of health. National heart, lung, and blood institute. NIH publication Updated 2011 (www.ginasthma.org).

L'Her E. Révision de la troisième conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence de 1988 : prise en charge des crises d'asthme aiguë grave de l'adulte et de l'enfant. Réanimation, 2002, *11* : 1-9.

Salmeron S, Liard R, Elkharrat D, Muir JF, Neukirch F, Ellrodt A. Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France : a prospective study. Lancet, 2001, *358* : 629-635.

Salmeron S. Asthme aigu grave. Paris, EMC, 2007 [6-039-A–50].

Tual S, Godard P, Piau JP, Bousquet J, Annesi-Maesano I. Asthma-related mortality in France, 1980-2005 : decline since the last decade. Allergy, 2008, *63* : 621-623.

ASTHME DE L'ADULTE

S. Salmeron, J.-L. Jagot, C. Beuzelin, M. Lafay, F. Bargat, S. Jouveshomme et A. Magnan

DÉFINITION ET ASPECTS GÉNÉRAUX

Définition

Selon les recommandations internationales GINA :

– l'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes impliquant de nombreuses cellules et facteurs cellulaires ;

– l'inflammation chronique est liée à une hyperréactivité bronchique qui provoque des épisodes récidivants de sifflements, de toux, de dyspnée et d'oppression thoracique, particulièrement au cours de la nuit ou au petit matin ;

– ces symptômes sont habituellement associés à une obstruction bronchique diffuse de degré variable, réversible, au moins partiellement, spontanément ou sous traitement.

Épidémiologie

Doublement de la prévalence de l'asthme en 20 ans

L'asthme touche environ 300 millions de personnes dans le monde avec de grandes disparités (atteignant 18 % en Nouvelle-Zélande). La prévalence de l'asthme est en augmentation depuis plusieurs années dans la plupart des pays. En France, la prévalence cumulée est de 8 % dans la population générale dont 6 % ont eu des symptômes au cours des 12 derniers mois (prévalence « actuelle »).

Cette augmentation est particulièrement nette chez l'enfant et l'adulte jeune : 10-15 % chez les moins de 24 ans. On évoque le rôle de l'environnement domestique et extérieur, l'hygiène, l'action conjuguée de la pollution atmosphérique et du tabagisme sur la sensibilisation aux pneumallergènes communs. Cependant, la prévalence tend à diminuer en Amérique du Nord et dans certains pays d'Europe de l'Ouest.

Diminution de la mortalité : bénéfice des corticoïdes inhalés

On observe, dans plusieurs pays et plus récemment en France, une diminution de la mortalité liée à l'asthme. Ce phénomène récent est expliqué, au moins en partie, par l'impact des programmes de prévention et surtout l'utilisation croissante des corticoïdes inhalés. En France, la mortalité est actuellement comprise entre 1 300 et 1 500 décès annuels. La majorité des décès est évitable, justifiant des mesures de prévention.

Facteurs impliqués dans le développement de l'asthme

L'asthme est une maladie complexe d'origine multifactorielle survenant chez des sujets prédisposés génétiquement, sous l'influence de facteurs liés à l'environnement. Certains facteurs déclenchent les exacerbations de la maladie (Tableau 6-III).

Bases physiopathologiques de l'asthme

Inflammation des voies aériennes

– L'inflammation bronchique est quasi constante. Elle est à l'origine des signaux qui vont provoquer la contraction du muscle lisse bronchique (MLB) et les symptômes. Les mécanismes de l'inflammation sont complexes (immunologiques et non immunologiques), provoquant le recrutement de cellules inflammatoires (éosinophiles, lymphocytes, neutrophiles) et la libération de médiateurs bronchoconstricteurs (histamine, leucotriènes cystéinés, prostaglandines...).

– Le remodelage bronchique correspond à des modifications structurelles des voies aériennes consécutives à l'inflammation chronique. Elles peuvent aboutir à une obstruction fixée des voies aériennes. Le remodelage se traduit par une fibrose sous-épithéliale, une augmentation de la quantité de muscle lisse bronchique (hypertrophie et hyperplasie), une prolifération vasculaire et une hypersécrétion de mucus.

– Certaines études ont montré que l'adaptation du traitement aux marqueurs de l'inflammation (décompte des éosinophiles dans l'expectoration ou NO exhalé, témoins de l'inflammation de l'épithélium) pouvait être plus efficace que l'adaptation reposant sur les critères cliniques de contrôle de l'asthme. Bien que riche en informations, ces modalités ne sont pas adaptées à la pratique courante et sont utilisées dans certains centres spécialisés.

Hyperréactivité bronchique (HRB)

– L'hyperréactivité bronchique est la caractéristique fonctionnelle de l'asthme. L'HRB est la réduction excessive du calibre bronchique en

Tableau 6-III Facteurs impliqués dans le développement de l'asthme.

Type	Facteurs	Commentaires
Facteurs individuels		
Génétiques	Gènes de susceptibilité ou polymorphisme dans 4 domaines principaux : – atopie – hyperréactivité bronchique – production de médiateurs de l'inflammation – orientation TH2 du système immunitaire	Interaction de plusieurs gènes nécessaire
	Atopie (aptitude à produire des anticorps IgE spécifiques)	Le plus important des facteurs Prévalence de 30 % dans la population
	Gènes modulateurs de la réponse pharmacologique	
Sexe et ethnie	Garçon dans l'enfance Fille à l'âge adulte	
	Prévalence élevée dans les populations d'Australie, de Nouvelle-Zélande, des États-Unis	Facteurs socio-économiques et environnementaux associés ?
Obésité	Fréquence Gravité	Facteurs mécaniques et inflammatoires
Facteurs environnementaux		
Allergènes	Pneumallergènes domestiques : – acariens (*D. pteronyssimus, farinea* et *E. maïnei*) – origine animale (Feld1, Cad1, etc.) – allergènes de blattes ou cafard – moisissures (*Asp., Penic., Candida*) Pneumallergènes atmosphériques – pollens (transportés par le vent) – moisissures (deuteromycètes)	Relation étroite entre symptôme et niveau d'exposition Chats, rongeurs et chiens Régions chaudes/humides Atmosphère chaude/humide Calendrier pollinique suivant région Facteur d'asthme mortel ?
Tabagisme	Associé à un déclin de la fonction respiratoire et à la gravité Tabagisme passif Tabagisme maternel	30% des asthmatiques sont fumeurs Rôle irritant et « inactivateur » des traitements
Facteurs professionnels	Mécanismes allergéniques (farine de blé, poussière de bois, isocyanates, latex, persulfates...) Mécanismes toxiques (désinfectants, produits nettoyage, formaldéhyde...)	10 % des asthmatiques adultes À rechercher systématiquement
Facteurs infectieux	Hypothèse hygiéniste : protection dans la petite enfance Virus (VRS, parainfluenza), facteurs déclenchants dans l'enfance	Rôle très discuté
Pollution	Domestique : acariens et agents irritants (CO, CO_2, SO_2, formaldéhyde...) Atmosphérique (SO_2, ozone, NO...)	Générés lors de conditions de chauffage, cuisson Responsable de l'augmentation des hospitalisations

réponse à des stimuli variés qui n'auraient pas de conséquence chez une personne non asthmatique. L'HRB provoque l'obstruction des voies aériennes et les symptômes d'asthme.

– Le degré d'HRB est corrélé à la sévérité de l'asthme. L'HRB peut être mesurée en réalisant une courbe dose-réponse après inhalation d'un agent bronchoconstricteur (métacholine ou histamine) si la fonction pulmonaire est normale. La PD20 est la dose qui provoque une chute de 20 % du VEMS initial. Une PD20 basse caractérise les asthmatiques non contrôlés.

– Les mécanismes impliqués dans l'HRB sont la contraction excessive du muscle lisse bronchique, l'inflammation bronchique, l'œdème de la paroi bronchique et les terminaisons nerveuses sensitives.

– Variations de l'HRB : la variabilité des symptômes et de l'obstruction bronchique est le propre de la maladie asthmatique. Elle est largement liée aux variations de l'HRB.

L'HRB est augmentée (bronches « plus sensibles ») en cas d'infection virale des voies aériennes, d'exposition allergénique importante, mais également en cas d'infection sinusienne ou bronchique et de reflux gastro-œsophagien (RGO) et au décours d'un asthme aigu grave.

L'HRB est diminuée (bronches « protégées ») en cas d'éviction des facteurs favorisants (allergènes, tabac, irritants...), mais surtout, l'HRB est diminuée au long cours par le traitement de fond de l'asthme, surtout les corticoïdes inhalés, mais également les antileucotriènes.

DIAGNOSTIC ET EXPLORATIONS

Diagnostic de l'asthme

Des symptômes souvent caractéristiques

L'asthme se manifeste typiquement par des épisodes récidivants de dyspnée sifflante, d'oppression thoracique et de toux. Ces symptômes ne sont toutefois pas spécifiques et peuvent se rencontrer dans d'autres affections respiratoires ou cardiaques. Certains éléments augmentent la probabilité du diagnostic d'asthme (Tableau 6-IV).

Une spirométrie normale chez un sujet asymptomatique n'exclut pas le diagnostic de l'asthme. Les mesures répétées de la fonction pulmonaire sont souvent plus instructives qu'une seule évaluation.

La conduite à tenir dépend de la probabilité clinique du diagnostic

Le diagnostic d'asthme est habituellement porté sur des éléments cliniques caractéristiques et la mesure de l'obstruction bronchique. Lorsque l'asthme est probable, un traitement d'essai mérite d'être proposé.

Tableau 6-IV **Critères diagnostiques de l'asthme.**

Caractéristiques qui rendent le diagnostic d'asthme probable • Plus d'un des symptômes suivants : respiration sifflante, oppression thoracique, essoufflement, toux, en particulier si : – les symptômes sont plus marqués la nuit et tôt le matin – les symptômes surviennent à l'exercice, à l'exposition aux allergènes et à l'air froid – les symptômes surviennent après la prise d'aspirine ou de bêtabloquants • Manifestations d'atopie (rhinite, conjonctivite, eczéma...) • Antécédents familiaux d'asthme et/ou d'atopie • Sibilants diffus à l'auscultation pulmonaire • Diminution inexpliquée du VEMS ou du DEP (lectures historiques ou répétées) • Éosinophilie inexpliquée
Caractéristiques réduisant la probabilité de l'asthme • Étourdissements, sensation de malaise, picotements périphériques • Toux productive chronique en l'absence de respiration sifflante ou d'essoufflement • Examen physique (auscultation) normal à plusieurs reprises en présence des symptômes • Perturbations de la voix • Symptômes survenant uniquement lors des infections des voies aériennes supérieures • Antécédents de tabagisme important (> 20 paquets-années) • Maladie cardiaque identifiée • DEP normal ou spirométrie normale chez un sujet symptomatique

Lorsque la probabilité est faible et/ou que la fonction respiratoire est normale, il est nécessaire de pousser les investigations (Figure 6-3).

Lorsque la probabilité d'asthme est intermédiaire :

– en présence d'une obstruction bronchique, la variabilité du DEP, la spirométrie, la DLCO et l'HRB ne sont pas discriminantes par rapport aux autres causes d'obstruction. Il faut alors proposer un test de réversibilité par un traitement d'épreuve ;

– en cas de spirométrie normale, il est utile de mesurer l'HRB et/ou l'inflammation des voies aériennes.

Diagnostic différentiel de l'asthme chez l'adulte

Tout ce qui siffle n'est pas de l'asthme ! Il faut penser à la possibilité d'autres affections (Tableau 6-V).

Dans tous les cas, la radiographie du thorax doit être vérifiée : elle est normale en cas d'asthme, en dehors d'une distension possible (et hors contexte d'asthme avec infiltrats, maladie de Churg et Strauss, etc).

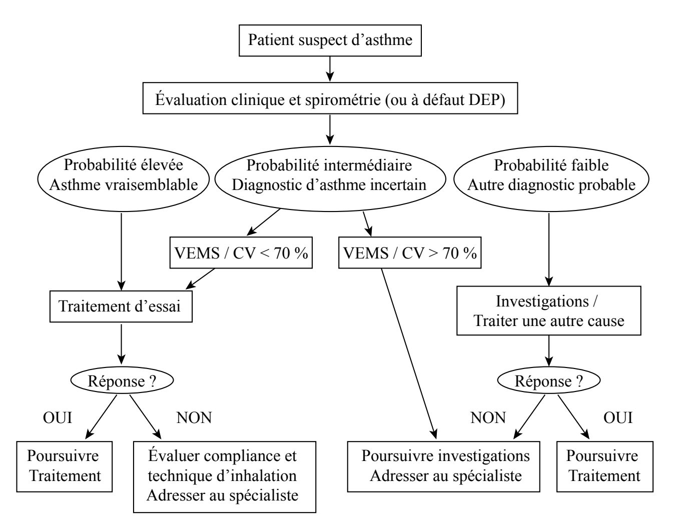


Figure 6-3 **Arbre décisionnel selon la probabilité du diagnostic d'asthme.**

Tableau 6-V **Diagnostic différentiel de l'asthme.**

En l'absence d'obstruction bronchique – Toux chronique – Syndrome d'hyperventilation – Dysfonction des cordes vocales – Rhinite – Reflux gastro-œsophagien – Insuffisance cardiaque – Fibrose pulmonaire
En présence d'une obstruction des voies aériennes – BPCO – Bronchectasies – Inhalation de corps étrangers – Obstruction des grosses bronches – Cancer bronchique – Sarcoïdose

Formes cliniques classiques

Asthme paroxystique

– La crise de dyspnée sifflante est souvent typique, débutant par une toux et se terminant par l'émission d'une expectoration visqueuse grisâtre (crachats « perlés » de Laennec). Elle dure quelques heures

et cède en quelques minutes après l'inhalation de β2-agonistes. La crise peut se répéter plusieurs fois par jour pendant quelques jours, réalisant une exacerbation. L'examen perçoit des sifflements au cours d'une expiration prolongée, chez un patient en hyperinflation thoracique. L'auscultation retrouve des râles sibilants. Au cours de la crise, il existe un syndrome obstructif réversible.

– Entre les crises, le patient est asymptomatique et la fonction pulmonaire est normale/optimale (VEMS ou DEP > 80 % de la valeur théorique ou optimale).

Asthme d'effort (post-exercice)

– Il s'agit d'un authentique bronchospasme survenant fréquemment chez le sujet jeune, 5 à 10 minutes après le début d'un exercice s'accompagnant d'une hyperventilation, typiquement la course à pied (qui provoque le refroidissement des voies aériennes et un bronchospasme réflexe).

– Il est suivi d'un intervalle libre de 2 à 3 heures pendant lequel le même effort est bien toléré. Il est fréquemment sous-estimé, car considéré comme un simple « manque de souffle » par les patients.

Son traitement est avant tout préventif par l'administration de β2-agonistes inhalés 15 minutes avant l'effort.

Asthme à dyspnée continue (plus fréquent chez le sujet âgé)

Sur un fond de dyspnée continue, notamment à l'effort, surviennent des épisodes paroxystiques, parfois nocturnes, soulagés par les bronchodilatateurs inhalés. Il existe souvent des râles sibilants en période intercritique. Il succède souvent à un asthme paroxystique vieilli et réalise un tableau de « BPCO réversible ». La fonction respiratoire retrouve un syndrome obstructif réversible (Tableau 6-VI).

L'efficacité d'un traitement par les corticoïdes inhalés (800 µg/j de beclométhasone ou équivalent pendant 8 semaines) permet également de retenir le diagnostic d'asthme en cas de probabilité intermédiaire.

Exacerbation de l'asthme : persistance des symptômes au-delà de 24 h

– L'exacerbation de l'asthme est définie par la persistance des symptômes pendant plus de 24 h (un à plusieurs jours), qui s'accompagne d'une aggravation significative de l'obstruction bronchique (baisse durable du DEP) et de la nécessité de renforcer le traitement.

– Elle peut survenir à tous les stades de sévérité, y compris lorsque l'asthme est contrôlé. L'aggravation de l'obstruction bronchique reste incomplètement levée par les β2-agonistes.

– L'exacerbation favorise la survenue de l'asthme aigu grave et augmente le risque d'hospitalisation.

Tableau 6-VI **Critères de réversibilité de l'obstruction bronchique.**

La réversibilité est définie par une augmentation significative du VEMS associant deux critères : – Δ VEMS ≥ 200 ml – Δ VEMS ≥ 12 % de la théorique
Cette réversibilité peut être prouvée : – en aigu, 20 minutes après inhalation de β2-agonistes (200 ou 400 μg de salbutamol ou équivalent) – ou, à défaut, par un « test aux corticoïdes » oraux chez l'adulte : 1/2 mg/kg/j de prednisone ou équivalent (en pratique 30 à 40 mg pendant 14 jours)

Asthme difficile à traiter : asthme sévère ou réfractaire

• Définition de l'asthme difficile à traiter

L'asthme difficile à traiter ou asthme réfractaire est caractérisé par l'absence de contrôle et la survenue d'exacerbations malgré un traitement de fond intense (palier 4 avec au moins deux médicaments du traitement de fond dont des corticoïdes inhalés à fortes doses) associé à un traitement approprié des gênes respiratoires.

Devant l'absence de définition consensuelle, la fréquence de l'asthme difficile à traiter est difficile à rapporter, mais il concerne une minorité de patients.

• Comment évaluer l'asthme difficile à traiter ?

La démarche devant un asthme difficile à traiter doit être rigoureuse, à la recherche d'un facteur corrigible (Tableau 6-VII).

Tableau 6-VII **Recherche des facteurs potentiellement impliqués dans l'asthme difficile à traiter.**

Devant un asthme difficile à traiter, il faut : 1. Vérifier le diagnostic d'asthme (en particulier exclure BPCO et dysfonction des cordes vocales...) 2. Rechercher les éléments aggravants suivants : – non-observance du traitement ou mauvaise technique de prise médicamenteuse (qui restent les premières causes de mauvais contrôle) – tabagisme actif ou passif : le tabagisme inactive l'action des corticoïdes oraux et inhalés. Des conseils et un programme de sevrage devraient être proposés à tous les asthmatiques fumeurs – Comorbidités (sinusite chronique, RGO, obésité, SAS, maladie psychiatrique...) – Exposition allergénique persistante, notamment dans l'environnement intérieur – Traitement contre-indiqué – Facteurs psycho-sociaux notables

Explorations physiologiques

Fonction respiratoire : spirométrie et DEP

• Dans le cadre du diagnostic de l'asthme

– La mesure de la fonction respiratoire a pour objectif de prouver une variabilité ou une réversibilité significative au cours du temps. Dans ce cas, les mesures répétées du DEP sont intéressantes, une variabilité supérieure à 15 % a une valeur prédictive positive de 25 % du diagnostic d'asthme.

– En cas d'obstruction bronchique, il est nécessaire de mettre en évidence une réversibilité significative (*voir* plus haut).

– En cas de fonction respiratoire normale, la mise en évidence de l'hyperactivité bronchique (HRB) est utile lorsque le diagnostic clinique est incertain. Le test le plus couramment utilisé est le test à la métacholine. Reproductible, il permet l'administration de doses cumulées.

• Dans le cadre du suivi de l'asthme

– La mesure de la fonction respiratoire a pour but de déterminer la fonction pulmonaire optimale et de prévenir la décroissance accélérée au cours du temps.

– Le DEP (ou le VEMS) doit être mesuré à chaque consultation.

Marqueurs de l'inflammation bronchique

• Expectoration induite

La mise en évidence d'une éosinophilie supérieure à 2 % dans l'expectoration est très évocatrice du diagnostic d'asthme. Il s'agit d'une méthode contraignante, non utilisée en routine, qui a une bonne sensibilité. L'importance de l'éosinophilie est corrélée à la sévérité de l'asthme. Des études ont démontré que le suivi des éosinophiles dans l'expectoration (maintien des éosinophiles à un taux inférieur à 3 %) est un critère de jugement très performant pour adapter la dose des corticoïdes inhalés.

• NO exhalé (FeNO)

La mesure du NO exhalé est actuellement possible grâce à des appareils miniaturisés. Un taux élevé de NO exhalé bronchique et (supérieure à 25 pbb à 50/ml) est observé dans 70 à 80 % des patients asthmatiques non traités. Cette mesure a une bonne sensibilité mais une faible spécificité, elle est utilisée par certains pour suivre les asthmatiques sévères. Elle pourrait avoir un intérêt pour évaluer l'observance thérapeutique.

Bilan étiologique de l'asthme

L'étiologie de l'asthme détermine les mesures préventives et thérapeutiques ainsi que l'avenir de l'asthmatique.

Asthme allergique : cas habituel du sujet jeune

Une enquête allergique doit être systématiquement réalisée car l'association à la rhinite allergique est particulièrement fréquente et des mesures d'éviction ou thérapeutiques peuvent être proposées.

– Le diagnostic de l'allergie est essentiellement clinique orienté par l'interrogatoire. Il recherche un lien entre une exposition et la survenue des symptômes respiratoires (poussière, contact avec un animal, facteur saisonnier...) et l'amélioration clinique lors de l'éviction.

– Les tests cutanés (Prick-tests) restent la méthode de référence pour étudier la sensibilisation IgE-dépendante. Ils sont faciles à réaliser. Cependant, ils peuvent être faussement négatifs, et lorsqu'ils sont positifs, ils ne permettent pas toujours d'incriminer de manière formelle l'allergène identifié.

– Le dosage des IgE spécifiques (RAST) est utile en cas de négativité des tests cutanés et de forte présomption clinique. Il est bien corrélé au degré d'exposition. Dans certains cas, les tests polyvalents pour les pneumallergènes courants (Phadiatop®, CLA 30®) peuvent être utilisés.

– Les examens biologiques sont le plus souvent peu contributifs : l'hyperéosinophilie sanguine, corrélée à la sévérité, ne permet cependant pas le diagnostic d'allergie, l'élévation des IgE totales sériques peut se voir chez les asthmatiques non atopiques. Ils peuvent être indiqués dans des contextes particuliers.

Les autres méthodes n'ont pas d'indication chez l'asthmatique : dosages d'histamine, de tryptase sérique, test à la guanine, etc. Les tests de provocation bronchique spécifiques par les allergènes n'ont pas d'intérêt et sont dangereux. Ils ont des indications très limitées dans certains asthmes professionnels.

Parfois aucune allergie n'est identifiée

Le terme d'asthme « intrinsèque » tend à être abandonné car il indique simplement que l'allergène n'a pas été identifié alors que l'on ne peut formellement l'éliminer. Il traduit l'existence d'une HRB non spécifique chez des patients souvent plus âgés (à partir de la cinquantaine) et bronchitiques chroniques. La recherche de facteurs favorisants ou aggravants (notamment inhalés) doit être systématique.

L'évolution se fait souvent vers un asthme à dyspnée continue.

Asthme dans des contextes particuliers

• **Asthme et reflux gastro-œsophagien (RGO)**

Il s'agit d'un problème complexe, d'autant que le RGO asymptomatique est très fréquent. Le RGO peut avoir un rôle aggravant mais

son lien avec l'aggravation de l'asthme est difficile à établir. Le mécanisme évoqué est une majoration réflexe de l'HRB par l'acidité du bas œsophage. Le traitement par les IPP réduit la toux associée au RGO mais a peu d'effet sur le contrôle de l'asthme. Une revue récente de la Cochrane a montré que les IPP ne sont d'aucun bénéfice lorsque le RGO est asymptomatique, et que le bénéfice est très modeste en cas de RGO symptomatique.

• Asthme induit par l'aspirine (AIA)

L'AIA n'est pas de nature immuno-allergique mais témoigne d'une « intolérance » à l'aspirine et aux autres AINS. Il est lié à une inhibition de la cyclo-oxygénase déviant le métabolisme de l'acide arachidonique vers une production accrue de leucotriènes. Il existe une surexpression de la voie des leucotriènes cystéinés pouvant expliquer, en partie, le polymorphisme génétique du gène de la LTC4 synthase retrouvé chez 70 % des patients.

L'AIA survient habituellement après 40 ans et expose au risque d'AAG. Il doit être recherché comme tout facteur médicamenteux au cours de l'AAG et serait impliqué dans 25 % des AAG intubés. L'AIA se manifeste par une crise explosive en quelques minutes à 1 à 2 heures (asthme suraigu) menaçant le pronostic vital. Il s'inscrit fréquemment dans le cadre du syndrome de Widal caractérisé par la triade asthme-polypose naso-sinusienne-intolérance à l'aspirine.

L'intolérance à l'aspirine est définitive, justifiant des mesures de prévention et d'éviction.

• Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA ou maladie de Hinson-Pepys)

Elle est due à une hypersensibilité complexe à *Aspergillus fumigatus*. L'asthme est ancien et difficile à traiter, et souvent cortico-dépendant. Il s'associe à :

– une hyperéosinophilie sanguine (volontiers supérieure à 1 500 mm^3) ;
– une élévation importante des IgE totales (> 1 000 ng/ml) ;
– des réactions cutanées immédiates positives à *Aspergillus* ;
– des IgE spécifiques envers *Aspergillus fumigatus* ;
– des précipitines sériques spécifiques ;
– des infiltrats pulmonaires récidivants et migrateurs ;
– des bronchectasies proximales.

L'émission de moules bronchiques et la présence d'*Aspergillus* dans les secrétions sont des critères mineurs. Le scanner montre typiquement des DDB proximales majeures. L'évolution se fait par poussées successives aboutissant souvent à une cortico-dépendance.

Des traitements antifongiques sont volontiers proposés (itraconazole pendant 6 à 12 mois). L'omalizumab est parfois introduit dans les centres spécialisés devant des cas graves (indication hors AMM).

• Asthme et vascularite : syndrome de Churg et Strauss

L'asthme est constant et précède de plusieurs années les manifestations systémiques. Il s'agit d'un asthme de survenue tardive, sévère, cortico-dépendant, apparaissant dans un contexte d'altération de l'état général.

Les atteintes systémiques peuvent être neurologiques, cardiaques, rénales, cutanées (purpura), digestives.

Il existe une hyperéosinophilie sanguine élevée, supérieure à 1 500/mm^3 (souvent > 5 000/mm^3). Des infiltrats parenchymateux sont inconstants sur la radiographie de thorax. Les ANCA sont positifs dans 40 % des cas, de type anti-MPO.

La prise en charge se fait par des équipes spécialisées, le traitement repose essentiellement sur la corticothérapie orale au long cours et les immunosuppresseurs.

• Asthme et grossesse

Au cours de la grossesse, l'asthme peut être amélioré, inchangé ou aggravé (respectivement dans un tiers des cas). Il n'existe pas d'élément prédictif du type d'évolution, une surveillance étroite est la règle afin d'adapter au mieux le traitement. Le pronostic périnatal est lié au bon contrôle de l'asthme pendant la grossesse et il n'existe pas, dans ce cas, de différence entre enfants nés de femmes asthmatiques et ceux de mère non asthmatiques.

À noter : les médicaments de l'asthme (corticoïdes inhalés, oraux en cure courte, β2-agonistes, théophylline, antileucotriènes) sont autorisés pendant la grossesse car ils n'ont pas de risque tératogène.

La phase prémenstruelle peut être responsable d'une aggravation de l'asthme.

Contrôle de l'asthme : élément clé du suivi de l'asthmatique

La classification par stades de sévérité était difficile à utiliser en pratique courante car modulée par l'intensité du traitement.

L'objectif du traitement est le contrôle de l'asthme, facile à déterminer à chaque consultation.

On distingue trois niveaux de contrôle : asthme contrôlé, partiellement contrôlé, et non contrôlé (Tableau 6-VIII). Certains questionnaires évaluent le contrôle de l'asthme et sont bien corrélés aux critères de contrôle de GINA. Parmi eux, l'ACT (*asthma control test*) et l'ACQ (*asthma control questionnaire*) sont traduits en français.

On évalue également le risque d'exacerbation, d'instabilité et de déclin rapide de la fonction respiratoire.

Les facteurs de risque d'exacerbation sont un mauvais contrôle de l'asthme, des exacerbations fréquentes dans l'année précédente, une

hospitalisation pour asthme, un VEMS diminué, un tabagisme, un traitement intense et une non-observance du traitement.

À noter : dans le suivi du patient asthmatique, c'est le niveau de contrôle de l'asthme qui détermine l'adaptation du traitement de fond.

Tableau 6-VIII **Niveaux du contrôle d'après les recommandations internationales GINA (2010).**

	Niveaux de contrôle de l'asthme (préférentiellement sur 4 semaines)		
Paramètres	**Contrôlé (tous les paramètres)**	**Partiellement contrôlé (quel que soit le paramètre)**	**Non contrôlé**
Symptômes diurnes	≤ 2/semaine	> 2/semaine	≥ 3 éléments du contrôle partiel présents au cours de la semaine évaluée
Limitation des activités	0	+	
Symptômes/ réveils nocturnes	0	+	
Recours aux β2-CA	≤ 2/semaine	> 2/semaine	
Fonction respiratoire (DEP ou VEMS)	Normale	< 80 % prédite ou optimale (si connue)	
Exacerbations	0	1 ou +/an	1 au cours de la semaine évaluée

PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT DE L'ASTHME

Traitement des symptômes et des gênes respiratoires (hors AAG)

Le traitement des symptômes de l'asthme repose sur les β2-agonistes d'action rapide et de courte durée, seules substances à avoir un effet bronchodilatateur immédiat. La théophylline, les anticholinergiques et les corticoïdes n'ont pas de place dans le traitement des symptômes et de la crise simple.

Inhalation de β2-agonistes de courte action

– Le traitement initial consiste en deux inhalations de β2-agonistes : salbutamol ou terbutaline. L'efficacité doit être nette dans les 10-15 minutes, éventuellement mise en évidence par l'augmentation du

DEP. En cas de nécessité, 2 à 4 inhalations peuvent être répétées toutes les 15-20 minutes pendant une heure.

– En cas de non-amélioration après 6-8 inhalations : une corticothérapie orale est indiquée (équivalent prednisone 1 mg/kg). Les prises de β2-agonistes doivent être répétées en attendant une consultation médicale.

– En cas de non-amélioration malgré les mesures précédentes : il faut considérer qu'il s'agit d'un asthme aigu grave (AAG), les difficultés respiratoires sont habituellement importantes. Il faut recourir à une prise en charge préhospitalière (SAMU ou pompiers) pour transport à l'hôpital ; une multiplication des prises de β2-agonistes à l'aide de chambres d'inhalation ou de poudres en attendant un traitement plus intense.

Cas particulier du traitement par association fixe « fond et symptôme »

Seule l'association fixe de budésonide (100 ou 200 µg) et formotérol 6 µg peut être prescrite comme traitement de fond des symptômes car le formotérol (β2-agonistes de longue durée d'action) a un délai d'action rapide de 3 à 5 minutes comme le salbutamol. On considère qu'au-delà de 5 prises supplémentaires pour traiter les symptômes, il s'agit d'une exacerbation qui justifie une corticothérapie orale. Ce schéma thérapeutique ne concerne pas les asthmes sévères. Il s'adresse aux patients qui perçoivent bien l'obstruction bronchique aiguë et capables de bien réagir.

Cas de l'asthme d'effort

Le traitement est préventif par l'inhalation de β2-mimétiques d'action rapide 10 minutes avant l'effort. Les β2-agonistes de longue durée d'action et les antileucotriènes du traitement de fond ont un effet préventif. La survenue de l'asthme d'effort est réduite (mais pas forcément abolie) lorsque l'asthme est contrôlé par un traitement de fond adapté.

Traitement des exacerbations : corticothérapie orale

• **Exacerbations en dehors de l'hôpital**

Les exacerbations doivent être traitées précocement par une corticothérapie orale de courte durée ainsi que l'éviction ou le traitement du facteur déclenchant.

– On propose habituellement : prednisone 0,5 mg/kg/jour ou équivalent pendant 5 à 7 jours, une dose initiale de 1 mg/kg est parfois proposée. La décroissance progressive n'a pas d'intérêt si le patient

est rapidement amélioré. Les prises de bronchodilatateurs de courte durée d'action peuvent être multipliées au cours de la journée.

– Un traitement antibiotique n'est associé qu'en cas de bronchite purulente, sinusite ou pneumonie.

• **Exacerbation : asthme aigu aux urgences de l'hôpital (*voir* le paragraphe concerné dans ce chapitre)**

L'asthme aigu aux urgences est une situation fréquente et sa prise en charge est très codifiée. L'évaluation de la gravité est systématique et le DEP doit être mesuré chaque fois que possible. Le traitement repose sur les nébulisations répétées de bronchodilatateurs β2-agonistes, éventuellement associés aux anticholinergiques en cas de gravité. L'évaluation de la réponse thérapeutique doit se faire précocement, avant la 4e heure, au mieux à la 2e heure.

Prise en charge de l'asthme au long cours

Elle suit les recommandations internationales mais elle doit être adaptée à chaque patient.

La prise en charge non médicamenteuse, essentielle, repose sur le contrôle des facteurs favorisants/déclenchants. La cible prioritaire du traitement est l'inflammation des voies aériennes expliquant la priorité aux anti-inflammatoires inhalés. Les corticoïdes inhalés sont les substances prioritaires. Les β2-agonistes de longue durée d'action sont devenus les bronchodilatateurs de référence à associer aux corticoïdes inhalés.

Mesures préventives et contrôle des facteurs environnementaux

• **Éviction des allergènes à chaque fois que possible**

Il existe une controverse sur le bénéfice de l'éviction allergénique au domicile des patients. Les mesures ponctuelles concernant l'éviction des acariens sont peu efficaces au regard de leur coût. Les mesures doivent associer : retrait des tapis, housses de matelas imperméables, retrait des objets ou jouets souples du lit, lavage des draps à température élevée, utilisation de bombes acaricides sur des canapés, bonne ventilation de l'habitat. Le contrôle des facteurs favorisants peut être optimisé par l'intervention d'un conseiller en environnement intérieur car certaines moisissures ou des plantes peuvent également être en cause.

L'éviction des animaux domestiques est nettement efficace en cas de sensibilisation.

• Lutte contre le tabagisme

La lutte contre le tabagisme est une préoccupation constante. Des conseils et un programme de sevrage doivent être proposés à tout patient asthmatique fumeur.

• Lutte contre la pollution atmosphérique

Les pics de pollution augmentent le risque d'exacerbation et de consultation aux urgences chez l'adulte et l'enfant. Quitter une zone très polluée est bénéfique. Il faut cependant noter que la prévalence de l'asthme n'est pas nécessairement plus élevée dans les zones urbaines à plus forte pollution atmosphérique.

• Lutte contre l'empoussiérage professionnel

Des mesures efficaces peuvent être proposées en milieu professionnel. Il concerne le milieu industriel mais également agricole. La mise à disposition de gants hypo-allergéniques est bénéfique en cas d'allergie au latex. Les peintures automobiles aux isocyanates répondent à des normes très strictes.

• Arrêt d'un traitement contre-indiqué

Les bêtabloquants, même en collyre, sont à proscrire car ils augmentent l'HRB. Chez les sujets intolérants, l'aspirine et les AINS doivent être définitivement proscrits. En cas d'allergie aux antibiotiques comme les bêtalactamines, ils représentent également une contre-indication définitive. Dans certains cas, l'allergie médicamenteuse est évoquée sans certitude, des tests de réintroduction peuvent être réalisés en milieu hospitalier spécialisé. Il est indispensable de vérifier une intolérance ou une allergie avant prescription d'antibiotiques et d'AINS.

• Traitement des foyers infectieux

Il concerne essentiellement les foyers ORL (sinusites). En cas de polypose naso-sinusienne, un avis spécialisé est indispensable devant le retentissement et les difficultés de prise en charge.

• Vaccination antigrippale

La grippe est responsable d'un nombre très élevé d'exacerbations en période hivernale. La vaccination antigrippale est recommandée chez l'adulte comme chez l'enfant. À ce titre, elle est prise en charge à 100 % par la Sécurité sociale indépendamment de l'âge.

Traitement médicamenteux de l'asthme

Le traitement médicamenteux de l'asthme doit être considéré après contrôle des facteurs aggravants/favorisants, notamment l'arrêt du tabagisme.

Médicaments du traitement de fond

• Anti-inflammatoires

– Les corticoïdes inhalés (CSI) : ils constituent la base du traitement de fond car ils réduisent de manière significative et durable l'HRB.

Le bénéfice des corticoïdes inhalés se traduit par : le contrôle des symptômes ; l'amélioration de la fonction respiratoire et la limitation de son déclin ; l'amélioration de la qualité de vie ; et la réduction des exacerbations et des recours aux soins (visites aux urgences et hospitalisations) ; la prévention de l'asthme aigu grave ; la réduction de la mortalité dans les pays où les données épidémiologiques sont disponibles.

Ils sont indiqués en cas d'asthme persistant. Les corticoïdes inhalés possèdent une action dose-dépendante. Leur posologie répond à des paliers en fonction du niveau de contrôle et de la sévérité de l'asthme ; ils sont le plus souvent efficaces aux doses faibles à moyennes (Tableau 6-IX).

Tableau 6-IX **Posologie quotidienne des corticoïdes inhalés (en µg/j).**

	Doses « faibles »	**Doses « moyennes »**	**Doses « fortes »**
Beclométhasone	< 500	500-1 000	> 1 000
Budésonide	< 400	400-800	> 800
Fluticasone	< 250	250-500	> 500

Les effets secondaires potentiels des corticoïdes inhalés sont essentiellement locaux aux doses préconisées (candidose buccale et raucité de la voix). Les candidoses sont prévenues par le rinçage de la bouche ou l'ingestion d'un verre d'eau après la prise. La raucité de la voix touche plus volontiers les personnes qui se servent beaucoup de leur voix (enseignants, commerçants...) ; elle est liée à un effet direct sur les muscles dilatateurs des cordes vocales et peut être réduite en changeant de système d'inhalation (au profit de particules plus fines ou d'aérosols doseurs avec une chambre d'inhalation). Des effets cutanés et sur le métabolisme osseux peuvent être exceptionnellement observés aux fortes doses, la réponse surrénalienne est toujours conservée aux doses usuelles.

Dans tous les cas, il est essentiel d'expliquer aux patients que le rapport bénéfice/risque est optimal.

Les produits utilisés sont la beclométhasone, le budésonide et la fluticasone.

Deux points doivent être connus et expliqués aux patients : l'effet des corticoïdes inhalés est toujours différé (de manière variable selon le paramètre considéré : jours pour les symptômes, semaines pour le VEMS ou DEP, 2 mois pour l'HRB...) ; le rapport bénéfice/risque des CSI est toujours très favorable, en faisant la priorité du traitement de fond.

– Les associations fixes corticoïdes inhalés-β2-agonistes de longue durée d'action.

Les associations fixes sont souvent prescrites car les β2-agonistes inhalés de longue durée d'action sont fréquemment associés aux corticoïdes inhalés au long cours lorsque ces derniers ont un effet insuffisant sur le contrôle de l'asthme. Elles sont représentées par l'association fluticasone + salbutamol, budésonide + formotérol, béclométasone + formotérol et béclométasone + formotérol.

– Les antileucotriènes : disponibles sous forme orale (montélukast), ils ont un effet anti-inflammatoire en inhibant les récepteurs aux leucotriènes. Ils sont indiqués en association aux corticoïdes inhalés lorsque l'asthme n'est pas contrôlé. Ils peuvent favoriser la compliance au traitement. La posologie est de 1 comprimé à 10 mg/j chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans. Ils peuvent être introduits au palier 3 et/ou en cas d'asthme d'effort.

• **Bronchodilatateurs**

– Les β2-agonistes inhalés de longue durée d'action : ils constituent le traitement additionnel prioritaire à associer aux corticoïdes inhalés dès le palier 2. Leur durée d'action de 12 heures permet deux prises par jour. Ce sont les plus puissants bronchodilatateurs d'action prolongée. Ils doivent être associés aux corticoïdes inhalés à toutes les doses, surtout en cas de symptômes nocturnes. Leurs effets secondaires sont ceux de la famille des β2-agonistes (tremblements des extrémités, palpitations plus rarement, exceptionnellement céphalées). Ils sont négligeables aux doses préconisées. Les produits disponibles sont le salmetérol et le formotérol. Les β2-agonistes de longue durée d'action parfois utilisés pour favoriser la compliance au traitement, essentiellement sous forme de prodrogue (bambutérol) par voie orale.

– La théophylline à libération prolongée : c'est la principale base xanthique utilisée pour son action bronchodilatatrice, mais elle aurait également un effet anti-inflammatoire. Elle peut être utilisée au palier 4. La posologie de base est de 10 mg/kg/jour, au mieux adaptée aux taux sériques de 10 à 15 μg/ml, notamment en cas d'hépatopathie, d'insuffisance cardiaque et d'association à l'érythromycine.

Son maniement n'est pas facile en raison d'un faible index thérapeutique et d'effets secondaires nombreux : anxiété, palpitations (surtout en association aux β-agonistes), troubles digestifs. Le surdosage peut être responsable de manifestations graves (convulsions, troubles du rythme cardiaque, etc.).

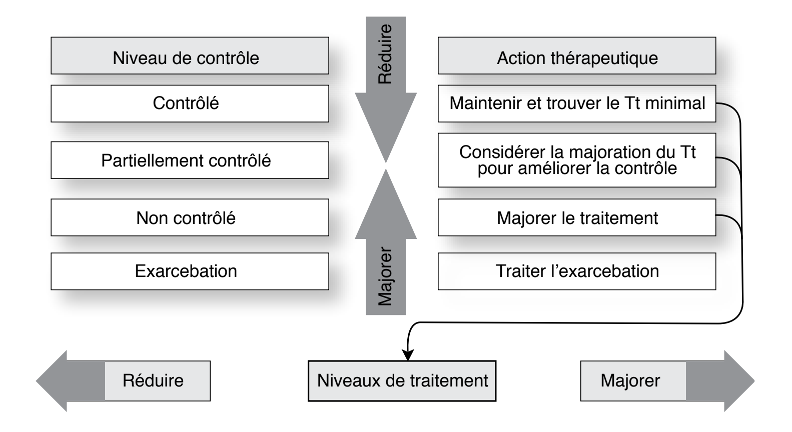
– Les anticholinergiques de longue durée d'action : leur place n'est pas bien codifiée dans le traitement de fond de l'asthme, mais ils peuvent être considérés en cas de mauvaise tolérance des β2-agonistes. Des données récentes suggèrent que le tiotropium peut avoir un intérêt dans l'asthme mal contrôlé par l'association de CSI et β2-agonistes de longue durée d'action.

– La corticothérapie orale (en dehors des cures courtes) : c'est le plus puissant des traitements de l'asthme par son action très puissante sur l'inflammation. Elle est envisagée en dernier recours (palier 5), en association au traitement inhalé maximal, en raison des complications sérieuses liées à son utilisation au long cours (ostéoporose, problèmes métaboliques et infectieux, freination de l'axe hypothalamo-hypophysaire, cataracte, atteinte cutanée...). Elle est le plus souvent débutée à la dose de prednisone, équivalent à 0,5 mg/kg/jour puis progressivement diminuée jusqu'à la dose seuil qui se situe le plus souvent entre 10 et 20 mg/24 heures. La prévention de l'ostéoporose est systématique chez la femme ménopausée et instituée au moindre doute dans les autres cas. L'ostéodensitométrie osseuse est recommandée dans la surveillance.

– Les anti-IgE : l'omalizumab est un anticorps monoclonal anti-IgE humanisé constituant un traitement d'exception. Il est indiqué par voie sous-cutanée dans l'asthme persistant sévère, difficile à traiter avec un facteur allergique documenté (test cutané positif ou RAST vis-à-vis d'un allergène perannuel) non contrôlé par le traitement inhalé maximal. Il doit être prescrit par un pneumologue spécialiste. Des abaques permettent de déterminer en fonction du taux d'IgE et du poids. Il est parfois prescrit par des équipes spécialisées, en dehors des indications admises, dans certains asthmes sévères cortico-dépendants non allergiques.

Paliers du traitement de fond

Les paliers du traitement de fond sont adaptés au contrôle de l'asthme et aux facteurs de risque. Les modalités du traitement doivent être reconsidérées en fonction de la réponse : réduction progressive des doses (après une période de 3 à 6 mois en cas de contrôle de l'asthme) ou augmentation des doses (Figure 6-4).



Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4	Niveau 5
Éducation et contrôle de l'environnement				
β2 CA à la demande				
Option de traitement de contrôle	Choisir un Tt	Choisir un Tt	Ajouter un ou plus	Ajouter un ou deux
	CSI faible dose	CSI faible dose + BLA	CSI dose moyenne ou élevée + BLA	Corticoïdes *per os*
	Anti-LT	CSI dose moyenne ou forte	Anti-LT	Anti-IgE
		CSI faible + anti-LT	Théophylline LA	
		CSI faible + théophylline LA		

Figure 6-4 **Traitement reposant sur le contrôle de l'asthme pour les adultes.**
β-2 CA : β2-agoniste de courte action ; ALD : à la demande ; CSI : corticostéroïdes inhalés ; BLA : β2-agoniste de longue action ; Anti-LT : antileucotriène.
En cas d'asthme contrôlé, la décroissance recommandée est progressive de 25 à 50 % de la dose de CSI par paliers de 3 mois.

Autres mesures

– **Les antihistaminiques** (cétirizine, loratadine) peuvent être utilisés en cas de manifestations allergiques associées (rhino-conjonctivite), ils ne constituent pas un traitement de l'asthme proprement dit.

– **Le traitement local d'une rhinite allergique** par les corticoïdes locaux doit être systématique, il contribue à la réduction de l'HRB et peut permettre une amélioration des symptômes.

– **Le traitement d'un RGO symptomatique** est la règle. Il est habituellement médical. Il ne permet cependant pas de réduire le traitement de fond.

– **La prise en charge d'une obésité par une équipe spécialisée** peut être nécessaire dans certains cas.

Désensibilisation ou immunothérapie spécifique

– La désensibilisation est inscrite dans le cadre du traitement de fond des recommandations GINA.

– Elle est réservée classiquement aux sujet plutôt jeune mono-sensibilisés, lorsque l'éviction paraît impossible. Dans certains cas, deux allergènes peuvent être ciblés. Elle est plus efficace chez l'enfant, son administration répond à des règles édictées par l'OMS.

– La désensibilisation a prouvé son efficacité contre les acariens et les pollens.

– L'immunothérapie sublinguale a supplanté le traitement classique par des injections sous-cutanées pour les acariens et les pollens.

– Elle est efficace sur la rhinite associée, chez l'adulte et l'enfant.

Éducation thérapeutique

Elle est recommandée par la HAS et devrait faire partie de la prise en charge régulière des patients asthmatiques. Elle se déroule par séances collectives ou individuelles dans des centres d'éducation spécialisés souvent appelés « école de l'asthme ».

Elle vise à rendre le patient plus autonome dans la prise en charge de sa maladie en insistant sur la connaissance des facteurs déclenchants, des signes de gravité, d'un « plan d'action » pour traiter la crise et la technique de prise des médicaments inhalés. Elle débute par l'établissement d'un « diagnostic éducatif » permettant d'identifier les points perfectibles (connaissance des mécanismes de la maladie, des facteurs déclenchants, du traitement des symptômes, de fond, technique d'inhalation...).

POUR EN SAVOIR PLUS

ALLERGIC RHINITIS AND ITS IMPACT ON ASTHMA (ARIA) guidelines. 2010. J Allergy Clin Immunol, 2010, *126* : 466-476.

ANAES. Recommandations pour l'éducation thérapeutique du patient asthmatique. 2001 (www.anaes.fr).

ANAES. Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents. 2004. Rev Mal Respir, 2005, *22* : 175 (www.anaes.fr).

BRITISH THORACIC SOCIETY, SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK. British guidelines on the management of asthma. A national clinical guideline. 2012 (www.brit-thoracic.org.uk).

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA). Mise à jour décembre 2010 (www.ginasthma.org).

TUMMINO C, ALAGHA K, CHANEZ P, BOURDIN A, GOUTIAA M. Définitions de l'asthme, évaluation de la sévérité et du contrôle de la maladie. Rev Prat, 2011, *3* : 320-328.

BRONCHO-PNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE

N. Roche

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) représente un problème de santé publique majeur par le nombre de personnes touchées, le handicap dont ces personnes sont affectées, leur mortalité et les dépenses de santé nécessaires pour leur prise en charge.

DÉFINITIONS, CLASSIFICATION

Définitions, nosologie

La BPCO est définie par l'existence d'une limitation chronique des débits aériens (en rapport avec un trouble ventilatoire obstructif [TVO], dont le diagnostic requiert obligatoirement la pratique d'une spirométrie) :

– non complètement réversible ;

– habituellement d'aggravation progressive ;

– causée par l'association, variable selon les patients, d'une diminution du calibre des bronchioles du fait de modifications anatomiques (remodelage) et d'une destruction des alvéoles pulmonaires (emphysème) ;

– en rapport avec une réponse inflammatoire anormale à des aéro-contaminants dont le principal est la fumée de tabac, en cause dans plus de 80-90 % des cas.

L'évolution de la BPCO est marquée par : un déclin accéléré de la fonction respiratoire, un risque d'exacerbations pouvant mettre en jeu le pronostic vital, un risque de handicap avec réduction de l'activité quotidienne notamment lié à la dyspnée.

Cette maladie peut être prévenue et traitée.

Affections exclues du cadre de la BPCO

Les maladies suivantes ne font pas partie de la BPCO :

– l'asthme (mais co-existence possible) ;

– les dilatations des bronches (présence possible mais non dominante dans la BPCO).

Syndrome obstructif

Le TVO est défini par l'abaissement du rapport VEMS/CV. Les valeurs normales du rapport VEMS/CV varient en fonction de l'âge. En pratique, une valeur inférieure à 70 % après bronchodilatateurs témoigne d'une obstruction bronchique fixée, même si le VEMS est par ailleurs encore normal.

Bronchite chronique (BC)

Elle est définie de façon purement clinique par une toux productive quotidienne ou quasi quotidienne durant au moins 3 mois par an au cours d'au moins 2 années consécutives. Elle concerne la moitié des fumeurs environ et peut être simple (BCS, sans obstruction bronchique) ou obstructive.

La BCS ne conduit pas systématiquement à une obstruction bronchique et n'est pas systématiquement présente chez les patients développant une obstruction. Elle ne fait donc pas partie du cadre de la BPCO.

Emphysème

Sa définition est anatomique : distension permanente des espaces aériens distaux (situés au-delà des bronchioles terminales), avec destruction des parois alvéolaires, sans fibrose pulmonaire.

– L'emphysème centro-lobulaire prédomine plutôt aux apex et induit une hypoxémie précoce par effet shunt.

– L'emphysème panlobulaire est observé au cours du déficit en $alpha_1$-antitrypsine et est caractérisé par une atteinte prédominant aux bases, une hypoxémie précoce à l'exercice mais tardive au repos, et une hypercapnie plus tardive.

Classification

La classification de la sévérité de l'obstruction bronchique dans la BPCO propose 4 stades résumés dans le tableau 6-X.

Une nouvelle classification, prenant en compte non seulement le degré d'obstruction bronchique mais aussi les symptômes et la fréquence des exacerbations, a été proposée par le groupe GOLD (*Global initiative on obstructive lung diseases*, responsable des recommandations internationales sur la prise en charge de la BPCO : http://www.goldcopd.com). Toutefois, la complexité relative de cette approche et, surtout, la difficulté à l'utiliser pour des recommandations thérapeutiques validées, font qu'elle est considérée comme conceptuellement intéressante mais restant à valider en pratique.

Des études récentes insistent sur l'hétérogénéité de la BPCO et distinguent différents phénotypes (exacerbateurs fréquents, déclineurs

Tableau 6-X **Les 4 stades de la classification de la sévérité de l'obstruction bronchique dans la BPCO.**

Stade de sévérité	Définition	Symptômes habituellement présents
Tous stades	VEMS/CVF < 70 %	± bronchite chronique
I : léger	VEMS ≥ 80 %	Dyspnée lors d'efforts importants
II : modéré	VEMS 50-80 %	Dyspnée dans la vie quotidienne Exacerbations altérant la qualité de vie
III : sévère	VEMS 30-50 %	Dyspnée pour des efforts limités Exacerbations altérant fortement la qualité de vie
IV : très sévère	VEMS < 30 % OU < 50 % ET insuffisance respiratoire ou cardiaque droite	Dyspnée au moindre effort Qualité de vie très altérée Exacerbations mettant en jeu le pronostic vital

rapides) de pronostic et de présentation différents, dont l'intérêt en termes de choix thérapeutiques n'est pas établi.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Épidémiologie descriptive

La prévalence de la BPCO est, dans la population générale adulte des pays industrialisés, de 4-5 % pour la bronchite chronique et de 4-10 % pour la BPCO. Soit, en France, environ 2,5-3 millions de BPCO, dont 80 000 à 100 000 s'accompagnent d'une insuffisance respiratoire chronique sous oxygénothérapie de longue durée.

La mortalité liée à la BPCO est évaluée à au moins 16 000 personnes par an en France.

Épidémiologie analytique

Facteurs génétiques

• **Déficit en alpha$_1$-antitrypsine** : cette protéine produite essentiellement par les hépatocytes est un inhibiteur physiologique de l'élastase

neutrophile. L'emphysème panlobulaire qui résulte de son déficit est d'autant plus fréquent, précoce et grave qu'il existe un tabagisme surajouté. Le diagnostic de déficit se fait par dosage d'alpha$_1$-antitrypsine sérique et phénotypage Pi.

• **Autres facteurs génétiques** : des polymorphismes d'autres gènes impliqués dans le métabolisme oxydatif, la balance protéases-antiprotéases ou l'inflammation pourraient constituer des facteurs de risque de BPCO, mais leur rôle exact reste à préciser.

Principaux facteurs de risque environnementaux

Le tabac est de loin le principal facteur de risque de BPCO : 40 % des fumeurs continuant leur intoxication jusqu'à 65 ans ont une BPCO (Figure 6-5).

Des expositions professionnelles peuvent causer des BPCO chez les ouvriers des mines-fonderies-sidérurgie, du BTP et certains postes des industries agroalimentaires (élevage, production laitière) et du textile. Les BPCO d'origine professionnelle représentent environ 15 % de l'ensemble des BPCO.

Les fumées domestiques de combustion des systèmes de chauffage ou de cuisine peuvent être des facteurs déterminants, principalement dans les pays émergents.

Le tabagisme passif in utero, puis dans l'enfance, est également incriminé.

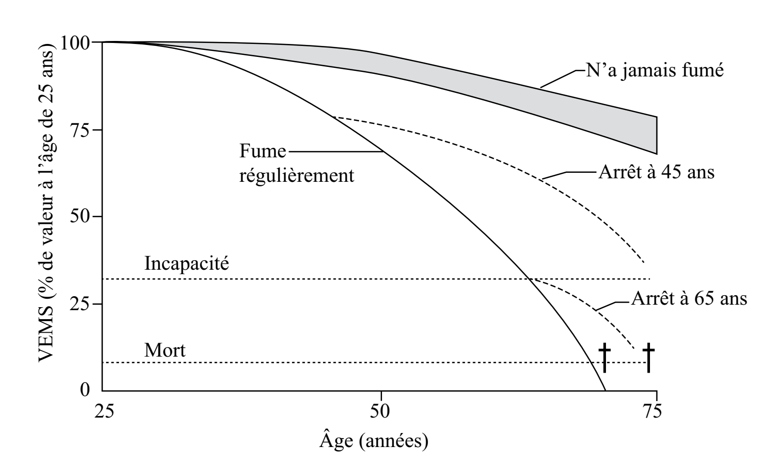


Figure 6-5 **Le tabac comme principal facteur de risque de BPCO.**

Autres facteurs de risque

Ce sont l'hyperréactivité bronchique, le petit poids de naissance, et les infections respiratoires de la petite enfance. La pollution atmosphérique particulaire ou photo-oxydante joue un rôle dans le déclenchement d'exacerbations, mais son rôle éventuel dans le développement d'une BPCO est moins bien établi.

PHYSIOPATHOLOGIE

La BPCO est une maladie respiratoire avec des conséquences extrarespiratoires. Son principal symptôme est la dyspnée et son principal risque évolutif est l'insuffisance respiratoire.

Mécanismes de l'atteinte respiratoire

La BPCO est caractérisée par une inflammation (lymphocytes, macrophages, neutrophiles) et un remodelage des bronches (dépôt de collagène sous-épithélial, hyperplasie glandulaire, métaplasie malpighienne et glandulaire, augmentation de la masse du muscle lisse, fibrose péribronchiolaire) et du parenchyme pulmonaire (emphysème, dépôts de collagène dans les parois alvéolaires), intriqués à des degrés divers.

Il existe par ailleurs :

– un déséquilibre de la balance protéases-antiprotéases ;

– un déséquilibre de la balance oxydants-antioxydants.

Le rôle possible d'une accélération du vieillissement bronchopulmonaire en rapport avec le stress oxydant est discuté.

Les infections bactériennes sont sources de colonisations et d'exacerbations et pourraient accélérer le déclin fonctionnel respiratoire par la recrudescence des phénomènes inflammatoires.

Mécanismes des manifestations extrarespiratoires

Il existe une inflammation systématique détectable dans le sang circulant (élévation de la CRP). Parmi ses conséquences possibles, on peut trouver :

– une altération de l'état nutritionnel, de mauvais pronostic au cours de la BPCO ;

– une atrophie et une dysfonction musculaire avec modifications métaboliques au niveau des muscles striés squelettiques, perturbant la tolérance à l'exercice ;

– une anémie (normochrome normocytaire) ;

– un risque cardiovasculaire accru ;

– une dépression ;
– une ostéoporose.

Une élévation du risque de cancer bronchique en cas de BPCO (à tabagisme égal) est aussi rapportée.

Mécanismes de la dyspnée

Les principaux mécanismes de la dyspnée dans la BPCO sont :
– l'obstruction bronchique ;
– la distension thoracique ;
– le déconditionnement des muscles squelettiques ;
– les symptômes psychologiques ;
– les anomalies des échanges gazeux ;
– l'hypertension artérielle pulmonaire.

L'obstruction bronchique est la conséquence de plusieurs phénomènes :
– épaississement de la paroi bronchique ;
– hypersécrétion de mucus (et clairance réduite) ;
– contraction du muscle lisse bronchique ;
– perte irréversible des attaches élastiques bronchiques en raison de l'emphysème.

La distension joue un rôle majeur dans la dyspnée ; elle est due à deux phénomènes liés à la limitation des débits aériens :
– d'une part, une vidange pulmonaire incomplète en expiration ;
– d'autre part, la nécessité, pour pouvoir augmenter le débit expiratoire, de ventiler à de plus hauts niveaux de volumes.

Mécanismes de l'hypoxémie avec ou sans hypercapnie

Ces anomalies des échanges gazeux sont liées aux inégalités des rapports ventilation-perfusion, à l'altération de la zone d'échange liée à la destruction alvéolaire par l'emphysème, à l'hypoventilation alvéolaire, et parfois à l'augmentation du shunt anatomique secondaire à l'hypertension artérielle pulmonaire.

L'hypoxémie induit une hypertension artérielle pulmonaire par vasoconstriction hypoxique et un remodelage artériel pulmonaire pouvant fixer l'hypertension artérielle pulmonaire.

Mécanismes du retentissement cardiaque

La post-charge ventriculaire droite augmente surtout en raison de :
– l'hypertension artérielle pulmonaire ;
– les grandes variations de pression intrathoracique liées à l'augmentation de la charge respiratoire. Ces variations peuvent aussi altérer le remplissage ventriculaire gauche.

DIAGNOSTIC

Il fait appel aux symptômes et signes physiques, à l'exploration fonctionnelle respiratoire et à l'imagerie, et enfin, au bilan des comorbidités.

Symptômes

La bronchite chronique est inconstante.

Le principal signe de cette dernière est la dyspnée d'exercice qui s'accompagne d'une réduction d'activité, dès les stades précoces de la maladie, retentissant sur la qualité de vie.

Progressivement, elle accompagne des niveaux d'exercice de plus en plus faibles, puis survient au repos dans les cas les plus sévères.

Il est conseillé de quantifier la dyspnée, par exemple au moyen de l'échelle du Medical research council modifiée (MMRC) (Tableau 6-XI).

Signes physiques

• Ils sont longtemps absents ou limités à des râles bronchiques.

• Plus tardivement, seront notés :

– un allongement du temps expiratoire avec parfois une expiration à lèvres pincées ;

– une diminution du murmure vésiculaire et une atténuation des bruits du cœur ;

– une distension thoracique.

• Encore plus tardivement surviennent :

– la cyanose témoignant de l'hypoxie ;

– puis les signes d'hypercapnie, d'hypertension artérielle pulmonaire et de dysfonction cardiaque droite.

Tableau 6-XI **Échelle de dyspnée du Medical Research Council modifiée (MMRC).**

Stade 0	Pour des efforts soutenus (2 étages)
Stade 1	Lors de la marche rapide ou en pente
Stade 2	À la marche sur terrain plat en suivant quelqu'un de son âge
Stade 3	Obligeant à s'arrêter pour reprendre son souffle après quelques minutes ou une centaine de mètres sur terrain plat
Stade 4	Au moindre effort

Explorations fonctionnelles respiratoires

Elles permettent le diagnostic positif, aident au diagnostic différentiel avec un asthme, évaluent la sévérité, et participent ainsi à l'appréciation du pronostic.

Spirométrie et courbe débit-volume

L'EFR recourt avant tout à la spirométrie et la courbe débit-volume qui identifient le SVO persistant après inhalation de bronchodilatateurs.

La capacité inspiratoire (CI), somme du volume courant et du volume de réserve inspiratoire, diminue en cas de distension, traduisant une limitation à l'expansion du volume courant, facteur de dyspnée d'exercice.

Test de réversibilité

La réversibilité est souvent absente ou non significative (amélioration du VEMS de moins de 12 % de la valeur théorique et/ou de moins de 200 ml). Même dans les quelques cas où l'amélioration est significative, le VEMS ne se normalise jamais, par opposition à l'asthme.

Volumes non mobilisables

En cas de BPCO, la mesure des volumes pulmonaires non mobilisables doit être réalisée plus par la pléthysmographie que par la dilution d'hélium. La distension est caractérisée sur ces mesures par une élévation des volumes mobilisables avec rapport VR/CPT supérieur à 30 %.

Transfert du CO

La mesure de la capacité de transfert de l'oxyde de carbone permet d'évaluer la part d'emphysème associée (responsable d'une réduction de la surface d'échanges gazeux disponible). Sa diminution (< 80 % de la théorique) a une valeur pronostique.

Chez les malades les plus atteints (VEMS < 50 % de la théorique)

On doit effectuer :

– une mesure des gaz du sang artériel ;

– un test d'exercice maximal (mesure de la consommation d'O_2 maximale à l'effort) ou sous-maximal ; le test de marche de 6 minutes est alors le plus fréquemment utilisé.

Chez les malades hypoxémiques au repos, une mesure de la SaO_2 nocturne et à l'exercice est utile.

Imagerie, biologie

Radiographie

La radiographie thoracique cherche un carcinome bronchique ou une cardiopathie associés mais a peu d'intérêt diagnostique dans le diagnostic de la BPCO ; elle peut montrer (mais avec une sensibilité et une spécificité faibles) la distension et l'hyperclarté pulmonaire (Figure 6-6).

Tomodensitométrie

Une tomodensitométrie thoracique en haute résolution permet d'apprécier la part emphysémateuse. Elle n'a pas lieu d'être systématique, mais est utile :

– en cas de doute diagnostique (forme frontière BPCO-asthme, dilatations des bronches) ;
– dans les formes sévères ;
– en cas de discussions d'une indication chirurgicale.

Évaluation cardiaque

Le dosage de NT-proBNP peut être utile pour faire la part de l'origine respiratoire ou cardiaque d'une dyspnée.




Figure 6-6 **Radiographie thoracique de face et de profil chez un sujet atteint de BPCO avec emphysème centro-lobulaire.** Noter la distension (diaphragme aplati, côtes horizontalisées, augmentation des espaces clairs rétro-sternal et rétro-cardiaque, thorax en tonneau), et l'hyperclarté des apex.

L'ECG doit être systématique lorsque le VEMS est inférieur à 50 % de la normale ou en cas de facteurs de risque cardiovasculaire associés.

L'échographie cardiaque cherche, chez les sujets hypoxémiques ou très dyspnéiques :

– des signes d'hypertension artérielle pulmonaire ;

– ou une insuffisance ventriculaire gauche qui peut aggraver la condition respiratoire.

NFS

Elle recherche une polyglobulie réactionnelle à l'hypoxémie ou une anémie susceptible d'aggraver la dyspnée.

Dosage de l'alpha$_1$-antitrypsine

Il est indiqué :

– lorsqu'un emphysème est mis en évidence ;

– chez les sujets de moins de 45 ans ;

– ou ayant des antécédents familiaux d'emphysème ;

– ou n'ayant pas ou peu fumé.

Comorbidités

Les principales comorbidités à chercher en raison de facteurs de risque commun et/ou des conséquences systémiques de la maladie, sont mentionnées plus haut.

Éléments pronostiques

Les facteurs pronostiques de la BPCO sont très nombreux. Ceux qui pèsent le plus sur l'espérance de vie ont été réunis dans un score pronostique appelé BODE (Tableau 6-XII).

Tableau 6-XII **Score pronostique BODE.**

		0	**1**	**2**	**3**
B	IMC (kg/m^2)	≥ 21	< 21		
O	VEMS (% de la valeur théorique)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
D	*MMRC (0-4)*	0-1	2	3	4
E	Distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes (m)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149

TRAITEMENT

Les objectifs du traitement de la BPCO sont :
– améliorer la fonction respiratoire et réduire la vitesse de son déclin ;
– prévenir les complications (exacerbations, handicap, insuffisance respiratoire...) ;
– réduire les symptômes (dyspnée) ;
– augmenter la capacité d'exercice ;
– améliorer la qualité de vie ;
– réduire la mortalité.

Aucun traitement ne modifie le déclin du VEMS (hormis l'arrêt du tabac) ou la mortalité (sauf l'arrêt du tabac et, dans les cas les plus sévères, l'oxygénothérapie).

Les indications thérapeutiques selon le stade sont indiquées dans la figure 6-7.

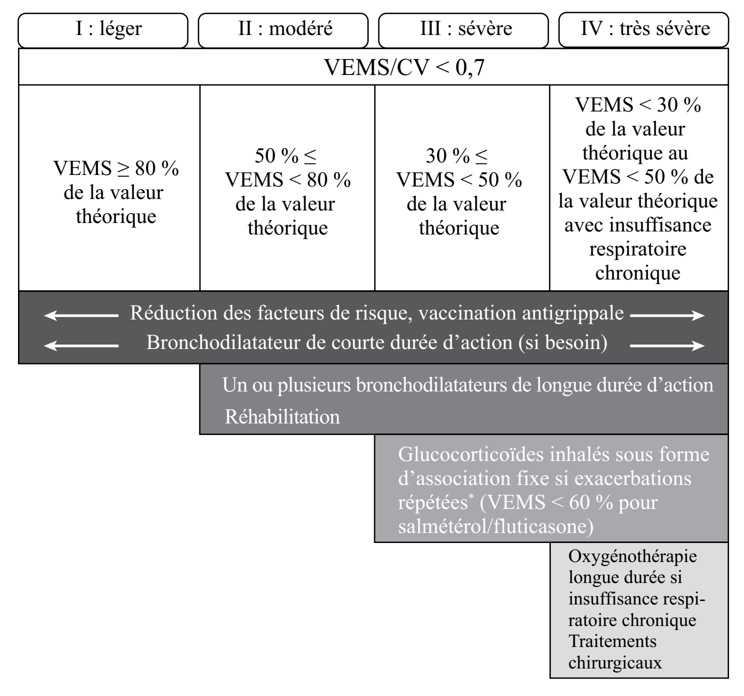


Figure 6-7 **Indications thérapeutiques de la BPCO selon le stade.**

* Les glucocorticoïdes inhalés seuls n'ont pas d'AMM en France.

Arrêt du tabagisme et des autres expositions

L'arrêt du tabagisme est la première mesure à entreprendre (*voir* Chapitre 16).

Le cas échéant, les expositions professionnelles doivent faire l'objet de mesures d'éviction ou de protection.

Bronchodilatateurs

Trois familles de bronchodilatateurs peuvent être utilisées : les anticholinergiques, les β_2-agonistes et les méthylxanthines (théophyllines).

Les anticholinergiques (ipratropium) et les β_2-agonistes (salbutamol, etc.) sont disponibles par voie inhalée, voie d'administration privilégiée du fait de son rapport efficacité/tolérance élevé, lié à l'obtention de fortes concentrations locales de principe actif au prix d'un passage systémique limité.

L'utilisation de cette voie d'administration implique un apprentissage du malade pour utiliser correctement les dispositifs d'inhalation et la vérification régulière que la technique d'inhalation reste satisfaisante. Le choix entre ces dispositifs tient compte des dispositifs d'inhalation disponibles et des capacités de chaque sujet à les utiliser.

Les anticholinergiques et les β_2-agonistes ont une efficacité globalement équivalente et additive dans la BPCO.

Les formes à longue durée d'action (β_2-agonistes : salmétérol ou formotérol en 2 prises par jour, indacatérol en une prise par jour ; anticholinergiques : tiotropium en une prise par jour) permettent un traitement moins contraignant et ont fait la preuve de leur efficacité symptomatique (dyspnée, capacité d'exercice, nombre d'exacerbations, qualité de vie), même en l'absence de réversibilité significative du SVO.

En pratique, lorsque la dyspnée est intermittente, le choix initial portera sur un β_2-agoniste ou une combinaison β_2-agonistes-anticholinergiques de courte durée d'action, à la demande.

Lorsque la dyspnée est permanente (survenue quotidienne), le choix portera sur un bronchodilatateur de longue durée d'action puis, s'il s'avère insuffisamment efficace, à l'association d'un β_2-agoniste et d'un anticholinergique longue action avant de recourir, en cas d'efficacité restant insuffisante, aux théophyllines. Leur maniement doit être prudent en raison de leur marge thérapeutique étroite, de leurs multiples interactions médicamenteuses et de leurs nombreux effets secondaires potentiels digestifs, cardiovasculaires ou neurologiques.

Corticostéroïdes

La corticothérapie orale au long cours n'est jamais indiquée dans la BPCO en raison de son absence d'efficacité documentée et de ses effets adverses.

Chez les patients atteints d'une BPCO modérément sévère à sévère (VEMS < 50 % de la théorique pour l'association budésonide-formotérol, 60 % pour l'association fluticasone-salmétérol), qui souffrent d'exacerbations fréquentes (au moins 2 par an) et sont symptomatiques malgré un traitement bronchodilatateur régulier, la corticothérapie inhalée (toujours en association fixe avec à un β_2-agoniste de longue durée d'action) permet une réduction des symptômes et du nombre d'exacerbations, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie.

Elle est aussi indiquée en cas d'asthme intriqué.

Autres traitements

• Des études ont montré une réduction du risque d'exacerbations par des *mucomodificateurs* au long cours. Les données disponibles sont toutefois trop limitées pour recommander cette pratique.

• Les *antitussifs* sont contre-indiqués.

• L'*almitrine* améliore la PaO_2 chez certains insuffisants respiratoires mais ses effets cliniques ne sont pas établis. En revanche, elle peut induire des neuropathies périphériques. Son utilisation n'est pas recommandée.

• En cas de surcharge hydrosodée, les *diurétiques* doivent être maniés avec prudence (risque d'hypovolémie, d'alcalose métabolique ou de troubles ioniques).

• Aucun médicament n'a d'intérêt documenté dans le traitement de la dysfonction ventriculaire droite.

• En cas d'indication cardiovasculaire, les *bêtabloquants cardiosélectifs* peuvent être utilisés.

• S'ils sont indiqués par l'état clinique du patient (anxiété, troubles du sommeil, douleur), les *médicaments susceptibles de provoquer une dépression respiratoire* (benzodiazépines, neuroleptiques sédatifs, opiacés notamment) peuvent être utilisés mais avec prudence en cas d'insuffisance respiratoire chronique.

• Les *antileucotriènes* n'ont aucune indication dans la BPCO.

• Les *immunomodulateurs* n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

• Un *inhibiteur de phosphodiestérase 4*, le roflumilast, diminue l'inflammation neutrophile et les exacerbations, chez les malades ayant une BPCO sévère, une symptomatologie de bronchite chronique et des exacerbations répétées, et recevant un bronchodilatateur de longue durée

d'action. Il n'est pas encore disponible, ses conditions de remboursement et son prix n'étant pas fixés.

Réhabilitation respiratoire

Les mots « réhabilitation respiratoire » désignent une approche globale et multidisciplinaire de la BPCO. Elle comprend :

– l'optimisation du traitement pharmacologique ;
– l'aide à l'arrêt du tabac ;
– le réentraînement à l'exercice ;
– la kinésithérapie respiratoire ;
– la prise en charge psychosociale ;
– l'éducation ;
– et la prise en charge nutritionnelle.

Cette approche peut être proposée à des malades externes ou pris en charge pour quelques semaines (4 à 8) dans des centres spécialisés. De nombreux essais randomisés bien conduits ont montré son efficacité à long terme (jusqu'à 2 ans) sur la dyspnée, la capacité d'exercice, la qualité de vie, la consommation de soins et peut-être la mortalité, lorsque la réhabilitation est entreprise au décours d'une exacerbation ayant motivé une hospitalisation.

Elle doit être mise en place quel que soit le stade de la maladie. Une fois le stage effectué, le maintien des acquis est primordial (exercice régulier).

L'éducation thérapeutique recourant à des plans d'action (identification et traitement précoce des exacerbations), réduit la fréquence des hospitalisations. L'éducation doit aussi porter sur le maintien des activités physiques quotidiennes.

Support instrumental (oxygénothérapie et ventilation assistée) au long cours

• L'oxygénothérapie au long cours est indiquée dans les situations où elle a fait la preuve de son efficacité sur la survie, efficacité qui est conditionnée à une administration durant 15 h par jour au moins, incluant la nuit.

Ces situations sont :

– une hypertension pulmonaire (PAP moyenne > 25 mmHg) ;
– des signes cliniques de cœur pulmonaire chronique ;
– une désaturation artérielle en O_2 pendant le sommeil, sans relation avec un syndrome d'apnées du sommeil (SpO_2 < 90 % plus de 30 % du temps d'enregistrement) ;
– une polyglobulie (Hte > 55 %).

Les gaz du sang conduisant à porter l'indication doivent avoir été répétés au moins 2 fois à 3 semaines d'intervalle.

L'intérêt d'une oxygénothérapie chez des malades présentant des désaturations d'exercice et une PaO_2 diurne supérieure à 55 mmHg est discuté.

L'oxygène peut être administré à partir d'un concentrateur ou de cuves d'oxygène liquide (plus coûteuses, principalement indiquées en cas d'oxygénothérapie de déambulation ou de nécessité de forts débits) ; plus rarement, des bouteilles d'oxygène gazeux sont utilisées. Des concentrateurs haut débit et des concentrateurs portables sont en développement.

• La ventilation assistée au long cours peut être proposée dans deux circonstances :

– à l'issue d'une décompensation aiguë avec impossibilité de sevrage de la ventilation mécanique ;

– à l'état stable chez les insuffisants respiratoires chroniques sévèrement hypercapniques présentant des exacerbations fréquentes.

Elle est le plus souvent non invasive.

Chirurgie

Réduction de volume pulmonaire

La chirurgie de réduction de volume pulmonaire a un objectif essentiellement symptomatique (par la réduction de la distension), et améliore la survie des malades ayant un emphysème hétérogène prédominant aux lobes supérieurs, et une capacité d'exercice réduite. Des techniques endoscopiques sont en développement.

Chirurgie de bulles

La chirurgie de bulles concerne les malades présentant des bulles d'emphysème « géantes » (plus d'un tiers de l'hémithorax), compliquées (pneumothorax, hémorragie, infection, douleurs) ou compressives.

Transplantation

Les indications de la transplantation se limitent aux malades jeunes (< 60, voire 65 ans) et présentant une atteinte très sévère sans indication à la réduction de volume : hypercapnie importante, hypertension artérielle pulmonaire, trop grande dégradation morphologique et fonctionnelle...

EXACERBATIONS DE BPCO

Définitions

Il faut distinguer deux situations :

– les « exacerbations », qui correspondent à une recrudescence des symptômes (toux, expectoration, dyspnée) mais ne mettent pas le pronostic vital en cause ;

– les « décompensations », définies par la rupture de l'équilibre entre charge respiratoire (accrue) et capacité de compensation (compromise), au cours desquelles des mesures d'assistance respiratoire (oxygénothérapie voire ventilation assistée) seront nécessaires.

Lorsqu'une cause spécifique (embolie pulmonaire, pneumothorax, pneumonie, traumatisme) est identifiée, on tend à ne pas utiliser le terme « exacerbation ».

Facteurs de gravité

• Les critères d'hospitalisation sont les suivants :
– présence d'un critère de gravité ou signe de gravité immédiate ;
ET/OU
– absence de réponse au traitement médical initial ;
– incertitude diagnostique ;
– sujet âgé ;
– l'absence de soutien à domicile.

Les critères de gravité sont les suivants :
– BPCO sévère, oxygénothérapie à long terme ;
– comorbidités : cardiopathie gauche, alcoolisme, atteinte neurologique, etc.

• Les signes de gravité immédiate sont les suivants :
– appareil respiratoire : dyspnée de repos, cyanose, $SpO_2 < 90$ %, usage des muscles respiratoires accessoires, respiration paradoxale abdominale, FR > 25/min, toux inefficace ;
– appareil cardiovasculaire : tachycardie > 110/min, troubles du rythme, hypotension, marbrures, œdèmes des membres inférieurs ;
– appareil neurologique : agitation, confusion, obnubilation, troubles de vigilance, asterixis ;
– signes gazométriques : hypoxémie < 55 mmHg, hypercapnie > 45 mmHg, acidose ventilatoire (pH < 7,35).

Facteurs déclenchants

Certains impliquent une prise en charge spécifique. Ce sont les infections, surtout virales, les tassements vertébraux, les sédatifs, la rupture thérapeutique...

Lorsqu'aucune cause n'est identifiée, la question posée est celle de la probabilité d'une origine bactérienne, par opposition à une cause virale. Les principaux arguments en faveur d'une infection bactérienne sont la purulence récente ou majorée de l'expectoration, et l'élévation de la procalcitonine (PCT) sérique.

Les germes les plus souvent en cause en cas d'origine bactérienne sont *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* et *M. catarrhalis*. D'autres

bactéries comme *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ou des entérobactéries peuvent être en cause, essentiellement chez les malades ayant une obstruction bronchique sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique).

Explorations

Dans la grande majorité des exacerbations sans signe de gravité prises en charge en ville, aucune exploration paraclinique n'est justifiée. Le cas échéant, des examens complémentaires orientés par la suspicion d'un facteur déclenchant pourront être réalisés.

À l'hôpital, sont systématiques :

– radiographie thoracique ;

– électrocardiogramme ;

– gazométrie artérielle ;

– bilan biologique avec, en cas de doute quant à une infection bactérienne, le dosage de PCT.

Traitement

Le traitement des exacerbations de BPCO repose avant tout sur l'introduction ou la majoration du traitement bronchodilatateur, en s'assurant de la bonne technique d'inhalation pour les malades à domicile. Les doses de bronchodilatateurs peuvent être élevées (jusqu'à 24 bouffées par jour).

Les β_2-agonistes à courte durée d'action seront administrés en première intention, seuls ou associés aux anticholinergiques. À l'hôpital, la nébulisation est le mode d'administration le plus fréquent (Figure 6-8).

Les indications et le choix de l'antibiothérapie des exacerbations sont indiqués dans la figure 6-9.

L'indication de la corticothérapie systémique au cours des exacerbations et décompensations de BPCO est une question difficile.

– À domicile, elle n'est pas indiquée dans le cas général en l'absence de critère de gravité, y compris en présence de râles sibilants à l'auscultation. Elle sera envisagée en seconde intention en l'absence d'amélioration après 48 heures de traitement.

– Chez les malades dont la prise en charge est hospitalière, la corticothérapie générale accélère légèrement la récupération du VEMS et pourrait raccourcir la durée d'hospitalisation. Chez les malades requérant le recours à la ventilation non invasive, elle en augmente le taux de succès et réduit la durée de ventilation.

– Elle doit être conduite à dose raisonnable (1/2 mg/kg/j) et sur une durée courte (une semaine).

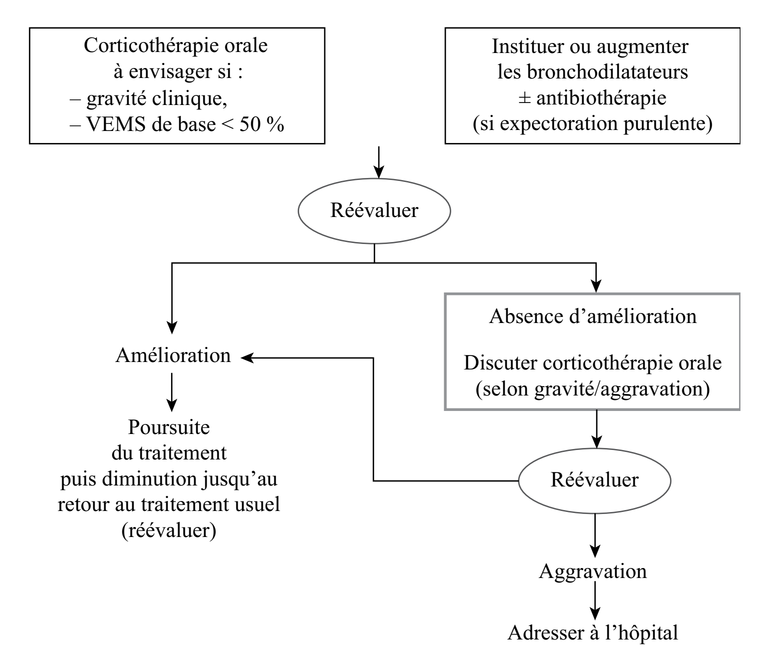


Figure 6-8 **Prise en charge des exacerbations en ambulatoire.**

Chez les malades hospitalisés du fait de signes de gravité, une oxygénothérapie nasale à débit faible (1-2 l/min) est indiquée, adaptée de façon à obtenir une saturation pulsée en oxygène de 90-92 % en surveillant la gazométrie (risque d'hypercapnie). Chez ces malades, la prévention de la maladie thromboembolique par héparine de bas poids moléculaire a fait la preuve de son efficacité.

En cas de décompensation hypercapnique nécessitant la réanimation (pH < 7,35), la ventilation mécanique est initialement effectuée sur un mode non invasif, à l'exception des indications immédiates de ventilation endotrachéale.

Suivi

Toute exacerbation est un motif de renforcement du suivi clinique (symptômes, handicap) et fonctionnel respiratoire (spirométrie), et d'optimisation du traitement au long cours.

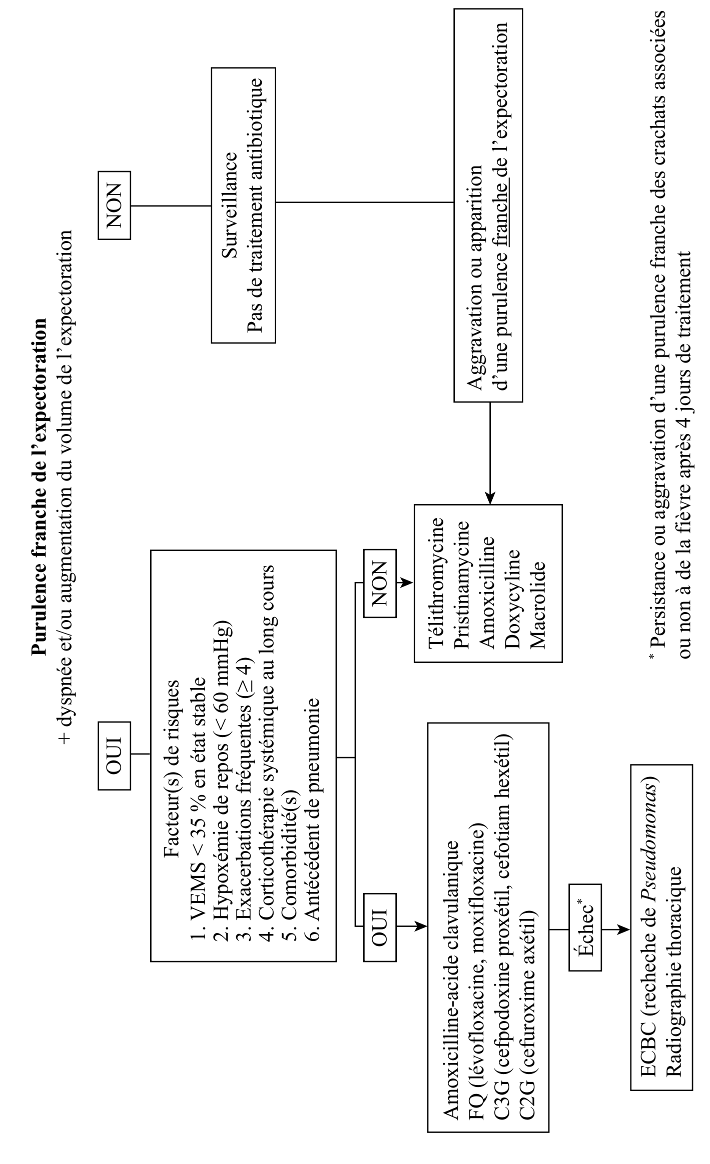


Figure 6-9 **Indications et antibiothérapie des exacerbations.**

CONCLUSION

La prise en charge d'une BPCO ne peut se limiter à celle de ses exacerbations : quel que soit le stade évolutif auquel le diagnostic est porté, un suivi régulier est nécessaire pour apprécier l'évolutivité, adapter les traitements médicamenteux, répéter les conseils d'hygiène de vie (exercice, sevrage tabagique), poser l'indication d'une réhabilitation, détecter une indication d'oxygénothérapie, voire discuter une chirurgie.

L'exploration de comorbidités est également indispensable.

POUR EN SAVOIR PLUS

AUBIER M, MARTHAN R, BERGER P et al. BPCO et inflammation : mise au point d'un groupe d'experts. Les mécanismes de l'inflammation et du remodelage. Rev Mal Respir, 2010, *27* : 1254-1266.

CELLI BR, COTE CG, MARIN JM et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med, 2004, *350* : 1005-1012.

FISHMAN A, MARTINEZ F, NAUNHEIM K et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N Engl J Med, 2003, *348* : 2059-2073.

FUHRMAN C, DELMAS MC ; Groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. Epidémiologie de la BPCO en France. Rev Mal Respir, 2010, *27* : 160-168.

HUERTAS A, PALANGE P. COPD : a multifactorial systemic disease. Ther Adv Respir Dis, 2011, *5* : 217-224.

NATIONAL HEART LUNG AND BLOOD INSTITUTE. NIH, World health organization. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease. 2009 (http://www.goldcopd.com).

ROCHE N, RABBAT A, ZUREIK M, HUCHON G. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in emergency departments : predictors of outcome. Curr Opin Pulm Med, 2010, *16* : 112-117.

SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE. Recommandations 2009 pour la prise en charge de la broncho-pneumopathie chronique obstructive. Rev Mal Respir, 2010, *27* (Suppl. 1) : S1-76.

DILATATION DES BRONCHES ET MUCOVISCIDOSE

L. Bassinet

DÉFINITION

La dilatation des bronches (DDB, bronchiectasie) est une augmentation permanente et irréversible du calibre des bronches sous segmentaires dont les fonctions sont altérées. La muqueuse bronchique est le siège d'une inflammation importante, qui est responsable d'une hypersécrétion bronchique par hypertrophie des glandes muqueuses et des cellules caliciformes. Il s'y associe une stase du mucus favorisée par une altération des cellules ciliées à l'origine d'une diminution du transport mucociliaire avec destruction de l'armature fibrocartilagineuse. Ces anomalies aboutissent à l'infection chronique des bronches, responsable d'un vrai cercle vicieux (cercle vicieux de Cole). Il s'y associe une hypervascularisation artérielle bronchique pouvant se compliquer d'hémoptysies.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence de la DDB est inconnue, mais varie selon les pays. Sa prévalence aux États-Unis (hors mucoviscidose) est estimée à 110 000 adultes. Elle augmente avec l'âge (4,2 pour 100 000 chez les adultes âgés de 18 à 34 ans passant à 272 pour 100 000 chez les adultes de plus de 75 ans). Il existe une prédominance féminine.

SIGNES CLINIQUES

Signes fonctionnels

La toux est chronique, productive avec expectoration mucopurulente retrouvée chez 98 % des patients. L'expectoration est souvent ancienne et quotidienne. Beaucoup plus rarement, la toux est sèche. L'hémoptysie, quelle que soit son abondance, peut aussi révéler la DDB et est présente chez 31 % des patients. Les autres signes présents peuvent être la dyspnée, des douleurs thoraciques et une fatigue.

Certains patients sont asymptomatiques et c'est le scanner thoracique pratiqué dans le cadre de la surveillance d'une maladie générale par exemple qui révèlera les DDB.

Au cours de l'anamnèse, une fois le diagnostic de DDB posé, on recueillera des informations orientant vers une possible étiologie (antécédents d'infections sévères ou non, signes ORL associés, troubles de la fertilité, troubles digestifs et histoire familiale de DDB).

Examen physique

Il est systématique et met généralement en évidence des ronchi, et/ou des crépitants, un *wheezing* et rarement un hippocratisme digital.

IMAGERIE DES DDB

La tomodensitométrie ou TDM thoracique en coupes millimétriques est l'examen de référence pour le diagnostic positif de DDB, la radiographie thoracique étant peu sensible et peu spécifique, sauf pour les DDB kystiques. Les bronches normales sont visualisées par le scanner jusqu'à 2 cm de la périphérie, correspondant à des bronches de 2 mm de diamètre et de 0,3 mm d'épaisseur.

La TDM permet de distinguer les différentes formes de DDB : variqueuses, kystiques ou sacciformes et cylindriques ou fusiformes. On peut alors visualiser le classique signe de la bague en chaton : diamètre de la bronche supérieur au diamètre de l'artère pulmonaire qui l'accompagne. Les autres signes permettant d'affirmer la DDB sont le parallélisme du bord des bronches ou la dilatation vers la distalité. La TDM détermine la topographie des DDB et recherche des signes associés (impactions mucoïdes, hypovascularisation, bronchiolite, condensations parenchymateuses...).

Devant des DDB localisées, le scanner peut aider au diagnostic en recherchant un corps étranger, une broncholithiase, une sténose bronchique ou une compression extrinsèque. L'apport du scanner est moindre pour l'orientation étiologique des DDB diffuses (lobes supérieurs pour la mucoviscidose et l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique [ABPA], dextrocardie pour la dyskinésie ciliaire primitive, DDB proximales et impactions mucoïdes pour l'ABPA).

EFR

La réalisation d'une boucle débit-volume ainsi que la mesure des volumes pulmonaires sont indispensables pour évaluer la sévérité du

patient et pour son suivi. Les patients présentent en général un trouble ventilatoire obstructif (jusqu'à 80 % des patients), même si classiquement un trouble ventilatoire restrictif peut précéder, voire s'associer, au trouble ventilatoire obstructif. Cependant, les EFR peuvent être normales chez certains patients.

L'hyperréactivité bronchique non spécifique est retrouvée chez un à deux tiers des patients selon les études.

MICROBIOLOGIE

L'analyse de la flore des voies aériennes inférieures se fait à partir de l'examen cytobactériologique des crachats (ECBC). En cas d'expectoration spontanée impossible, on peut réaliser une expectoration induite. La fibroscopie avec LBA à visée bactériologique n'a comme indication que les évolutions cliniques défavorables avec ECBC négatifs ou non réalisables par le patient (faute d'expectoration spontanée ou induite). *Haemophilus influenzae* est le premier germe retrouvé en termes de fréquence suivi par *Pseudomonas aeruginosa*. Les autres bactéries fréquemment isolées dans les DDB sont : *Streptococcus pneumoniae, Branhamella catarrhalis* et *Staphylococcus aureus.* La présence de *S. aureus* et/ou de *P. aeruginosa* doit faire rechercher une mucoviscidose.

Les mycobactéries non tuberculeuses (*M. avium, M. xenopii, M. kansasi, M. abcessus*) peuvent infecter les DDB. Le lien entre DDB et mycobactéries non tuberculeuses est complexe puisque les mycobactéries non tuberculeuses (MNT) peuvent engendrer des DDB et aussi infecter des DDB d'autres origines (lien entre et *M. abcessus* et mucoviscidose par exemple).

ÉTIOLOGIES (Tableau 6-XIII)

Les étiologies des DDB sont diverses et variées. Il est important de faire une enquête étiologique rigoureuse car un traitement, ainsi qu'une prise en charge spécifiques pourront découler de cette analyse (substitution par immunoglobulines en cas de déficit immunitaire commun variable révélé par DDB par exemple). La présence d'une étiologie entraîne un changement dans la prise en charge des patients dans 15 à 37 % des cas.

DDB localisées

Les étiologies des DDB localisées répondent le plus souvent à une cause locale par obstruction bronchique intrinsèque (corps étrangers,

Tableau 6-XIII **Étiologies des DDB.**

Localisées	
Obstruction bronchique intrinsèque	Corps étrangers Tumeurs bénignes : carcinoïde... Broncholithiase
Compression bronchique extrinsèque	Syndrome du lobe moyen
Diffuses	
Maladies congénitales	Mucoviscidose Dyskinésie ciliaire primitive ou DCP Déficit en $alpha_1$-antitrypsine (AAT) Maladies du collagène : syndromes de Mounier-Kuhn, de William-Campbell, d'Ehler-Danlos
Déficits immunitaires	Humoral – Agammaglobulinémie – Déficit immunitaire commun variable – Déficit en sous-classes d'immunoglobulines Cellulaire – HIV, hémopathies, greffes d'organes
Maladies dysimmunitaires	Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) Maladies systémiques : polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren Maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) : RCH, maladie de Crohn
Facteurs extrinsèques	Séquelles d'inhalation ; Liquide gastrique, RGO, fumée (brûlés), mercure, cocaïne Malformation Post-radiothérapie
Autres	Syndrome des ongles jaunes Syndrome de Young Asthme Mycobactéries non tuberculeuses
Post-infectieuses	BK Virus : rougeole, adénovirus, virus *influenzae* Bactéries : coqueluche, *Mycoplasma pneumoniae, Haemophilus influenzae*
Idiopathiques	

tumeurs bénignes, broncholithiase) ou par compression extrinsèque (syndrome du lobe moyen par adénopathie post tuberculeuse comprimant la bronche lobaire moyenne, adénopathie lymphomateuse). Chez l'adulte, l'inhalation de corps étranger est rare et associée à des troubles neurologiques ou à des soins dentaires. Ces étiologies sont le plus souvent diagnostiquées sur l'endoscopie bronchique et peuvent parfois être accessibles à un traitement chirurgical.

DDB diffuses

Plusieurs mécanismes physiopathologiques peuvent être à l'origine des DDB diffuses.

Maladies congénitales

• La mucoviscidose (*voir* ci-dessous) peut être diagnostiquée à l'âge adulte. Ce diagnostic doit être évoqué devant des signes cliniques débutant dans l'enfance et l'association à des signes ORL, digestifs, des troubles de la fertilité et/ou un hippocratisme digital. Trois à 7 % des patients explorés pour DDB à l'âge adulte auront un diagnostic de mucoviscidose.

• La dyskinésie ciliaire primitive (DCP) est une maladie respiratoire génétique rare à transmission récessive autosomique avec une prévalence de 1/10 000 à 1/20 000 dans les pays européens. Dans la moitié des cas s'y associe un situs inversus définissant la classique triade du syndrome de Kartagener : DDB, sinusite chronique et dextrocardie. Le dysfonctionnement ciliaire par atteinte de la structure ciliaire entraîne un défaut de la clairance muco-ciliaire à l'origine d'infections chroniques récidivantes des voies aériennes supérieures et inférieures. Ces infections respiratoires débutent dans la petite enfance et peuvent occasionner, à l'âge adulte, un tableau de DDB diffuses ou localisées. S'y associent des signes ORL : sinusite œdémato-purulente, polypose naso-sinusienne, des otites moyennes aiguës et séromuqueuses récidivantes et/ou persistantes débutant dans l'enfance. Des troubles de la fertilité peuvent compléter le tableau clinique. Des antécédents familiaux dans la fratrie et une consanguinité parentale sont des arguments cliniques orientant vers une DCP. Le diagnostic repose sur des arguments cliniques associés à une diminution du battement ciliaire (brossage nasal ou bronchique) et à des anomalies de l'ultrastructure ciliaire analysée par microscopie électronique (biopsie nasale ou bronchique). Selon l'anomalie ultrastructurale détectée, une analyse génétique sera proposée au patient. La mesure du NO nasal peut orienter vers une DCP et conduire à effectuer les examens ci-dessus lorsque le taux est effondré (< 100 nl/min). Ce diagnostic est difficile et nécessite le recours à des centres spécialisés (centre de référence des maladies respiratoires

rares en France). Un à 10 % des patients explorés pour DDB à l'âge adulte auront un diagnostic de DCP.

Déficit en alpha$_1$-antitrypsine (AAT)

Il est rarement retrouvé en cas de DDB isolée (sans emphysème) car il représente moins de 1 % des patients porteurs de DDB, proches de la population générale. Un dosage pondéral d'AAT en routine ne sera réalisé que s'il s'y associe un emphysème des bases.

Maladie du collagène

La trachéobronchomégalie (syndrome de Mounier-Kuhn) est une affection de cause inconnue, définie par une dilatation de la trachée et des gros troncs bronchiques ; occasionnellement, elle peut avoir un caractère familial ou être associée à une maladie du tissu conjonctif (comme le syndrome d'Ehlers-Danlos). Le syndrome de Williams-Campbell est en rapport avec une déficience du cartilage.

Déficits immunitaires

Les DDB de l'adulte peuvent être la conséquence d'un déficit immunitaire humoral diagnostiqué dans l'enfance (agammaglobulinémie...). L'enquête étiologique de la DDB peut révéler un déficit immunitaire commun variable ou DICV, le seul des déficits immunitaires humoraux pouvant se révéler à l'âge adulte. Sa prévalence est de 1/25 000 en France. Le DICV comprend des infections récidivantes ORL, bronchopulmonaires et cutanées. Les formes familiales sont présentes dans un quart des cas. Le diagnostic repose sur un effondrement du taux des gammaglobulines inférieur à 5 g/l, avec diminution prédominante des IgG associée à celle des IgA dans 70 % des cas, et à celle des IgM dans 82 % des cas. Dans les études de DDB, moins de 3 % révèlent un DICV mais avec un impact thérapeutique majeur (substitution en immunoglobulines). La responsabilité du déficit en sous-classes d'immunoglobulines dans la genèse des DDB est controversée. Pour certains auteurs, ce diagnostic nécessiterait la mise en évidence d'un déficit fonctionnel de l'immunité humorale par mesure des anticorps vaccinaux. Il est recommandé en première intention de doser systématiquement les IgG, IgA, IgM et d'effectuer une EPP devant toute DDB. Secondairement, selon le tableau clinique, on réalisera un dosage des sous-classes d'IgG et une mesure des anticorps vaccinaux en collaboration avec les immunologistes.

Un déficit de l'immunité cellulaire par infection HIV, hémopathies ou greffes d'organes peut être à l'origine de DDB.

Maladies dysimmunitaires

L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) est retrouvée comme étiologie de DDB dans 1 à 10 % des séries de DDB. Le diagnostic repose sur la présence de 6 des 8 critères majeurs suivants : asthme, infiltrats radiologiques, bronchectasies proximales, tests cutanés positifs vis-à-vis d'*Aspergillus fumigatus*, hyperéosinophilie sanguine, anticorps précipitants contre *A. fumigatus* (sérologie aspergilaire), IgE totales > 1 000 ng/mL et augmentation des IgE spécifiques dirigées contre *A. fumigatus*. Il est recommandé d'effectuer systématiquement dans le bilan étiologique d'une DDB une mesure des IgE totales, des IgE antiaspergillaires ainsi que des précipitines aspergillaires.

Des DDB sont décrites dans le cadre des maladies systémiques, essentiellement la polyarthrite rhumatoïde (PR) et le syndrome de Sjögren primitif. Dans la PR, l'analyse systématique des TDM thoraciques retrouve des bronchiectasies dans 30 à 50 % des cas mais moins de 10 % des patients sont symptomatiques. Les DDB précèdent, révèlent ou surviennent au cours de l'évolution de la PR. Les DDB symptomatiques aggravent le pronostic des patients porteurs de PR (augmentation de 50 % du risque de décès à 5 ans, par infection et par insuffisance respiratoire aiguë).

Les DDB représentent la plus fréquente des manifestations respiratoires des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) : rectocolite hémorragique (RCH) et maladie de Crohn. La DDB survient le plus souvent après le début des manifestations digestives et est le plus fréquemment associée à la RCH, chez des femmes de la quarantaine non fumeuses. La bronchorrhée est souvent sévère. Elle peut parfois survenir après une colectomie. La DDB peut être améliorée par la corticothérapie orale et inhalée.

Facteurs extrinsèques

Dans les facteurs extrinsèques à l'origine de DDB, on retrouve les séquelles d'inhalation de liquide gastrique et les séquelles d'inhalation de gaz (fumée chez les brulés, le mercure, la cocaïne). L'interrogatoire va orienter le diagnostic en cas d'inhalation de gaz. Le rôle du RGO dans la genèse des DDB est en revanche controversé.

Autres étiologies

Dans les autres étiologies, on retrouve le syndrome des ongles jaunes qui est une entité rare associant des ongles jaunes à croissance lente, un

lymphœdème et des manifestations respiratoires : DDB souvent bilatérale associée à des pleurésies et à une rhinosinusite.

Le syndrome de Young comprend une DDB associée à une sinusite et à une azoospermie sans DCP, ni mucoviscidose. La responsabilité d'une intoxication au mercure a été soulevée.

L'asthme peut-il être une cause de DDB en dehors de l'ABPA ? Une étude (excluant les ABPA) retrouve chez les asthmatiques allergiques de 20 à 50 % de DDB selon la sévérité de l'asthme. Chez les asthmatiques non allergiques, la proportion de DDB passe de 50 à 80 %. Chez l'adulte, l'asthme peut être considéré comme étiologie de la DDB, si le bilan étiologique est négatif.

Les MNT peuvent engendrer des DDB avec un profil particulier : 95 % sont des femmes, d'âge moyen de 60 ans avec une taille plus grande, plus minces et ont une scoliose dans 51 % des cas. Les DDB se distribuent préférentiellement dans le lobe moyen et la lingula. Trente-six pour cent ont une mutation unique dans le gène *CFTR* (sans diagnostic de mucoviscidose).

Les séquelles d'infections représentent, dans les séries adultes de DDB, 30 % des étiologies au premier rang desquelles la rougeole et la coqueluche. On peut retrouver d'autres agents infectieux comme le BK, l'adénovirus, le virus *Influenzae*, le VRS, *Mycoplasma pneumoniae, Haemophilus influenzae*, etc. L'infection est impliquée comme étiologie de DDB quand les signes de DDB débutent juste après l'infection. En pratique, il y a souvent un délai entre infection et DDB rendant ce diagnostic étiologique plus difficile. Chez 31 à 50 % des DDB avec antécédent d'infection, la présence d'une rhinosinusite chronique a remis en cause l'étiologie post infectieuse. Il s'agit donc plutôt d'un diagnostic d'élimination et cette étiologie sera retenue selon la temporalité et les résultats du bilan étiologique. L'identification d'une cause post-infectieuse limitera la poursuite des investigations chez le sujet âgé.

DDB idiopathiques

Les DDB idiopathiques, c'est-à-dire avec enquête étiologique négative, représentent 26 à 53 % des patients explorés pour DDB.

Sans qu'il y ait de recommandation claire pour le bilan étiologique, on peut proposer une hiérarchie dans les examens proposés aux patients en s'orientant par les antécédents personnels et familiaux, ainsi que la présence d'une atteinte extrathoracique, notamment ORL (Tableau 6-XIV).

Tableau 6-XIV **Démarche diagnostique.**

Interrogatoire – Antécédents personnels (détresse respiratoire néonatale, ORL, signes digestifs, fertilité, etc.) et familiaux – Âge de début des signes cliniques et âge au diagnostic – Examen clinique
Quelles investigations demander ? – Biologie standard : NFS, BHC, ionogramme sanguin + urée + créatinine – ECBC, examen mycologique des crachats – 3 BK crachats – Dosage des IgE totales, IgE antiaspergillaires, sérologie aspergillaire – Dosage pondéral des IgG, IgA, IgM, sous-classes d'IgG – FAN, *latex waaler rose*, anticorps anti-CCP – TDM sinus, consultation ORL
Investigations plus spécifiques (suivant les données initiales) à prescrire ? – Suspicion de mucoviscidose : analyse moléculaire du gène *CFTR* et test de la sueur – Suspicion de DCP : mesure du NO nasal, brossage nasal ou bronchique, puis analyse ciliaire par microscopie électronique
Indications de l'endoscopie bronchique – En cas de DDB localisées – En cas d'hémoptysie – En cas d'aggravation clinique malgré un traitement bien conduit (prélèvement bactériologique et mycobactériologique)

TRAITEMENT

• La **kinésithérapie respiratoire** avec drainage bronchique doit être réalisée quotidiennement.

• L'**éviction des foyers infectieux chroniques** dentaires ou sinusiens fait partie de la prise en charge thérapeutique.

• Une **vaccination antigrippale et antipneumoccocique** est recommandée.

• L'**antibiothérapie** sera proposée en cas d'exacerbation définie par l'aggravation des symptômes avec majoration de la toux et de l'expectoration en purulence, en abondance, en viscosité avec association possible à un *wheezing*, une hémoptysie et/ou une majoration de la dyspnée. L'antibiothérapie sera guidée par les résultats de l'ECBC. Les critères de qualité de l'ECBC sont inférieurs à 10 cellules épithéliales/champ, supérieurs à 25 polynucléaires neutrophiles/champ et une flore pathogène supérieure à 10^6 cfu/ml.

Traitement des exacerbations hors *Pseudomonas aeruginosa*

En l'absence d'ECBC antérieur et en particulier d'infection à *P. aeruginosa*, un traitement par amoxicilline-acide clavulanique actif sur les germes les plus fréquemment retrouvés (*Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Branhamella catarrhalis* et *Staphylococcus aureus)* oxacilline sensible sera prescrit. L'antibiothérapie sera ensuite réajustée aux résultats de l'antibiogramme.

En cas d'infection antérieure connue, l'antibiothérapie sera adaptée au germe identifié. En cas d'allergie aux β-lactamines, un traitement par clarithromycine ou pyostacine est une alternative possible. Les monothérapies par quinolones doivent être évitées afin de limiter la sélection de germes résistants.

La durée de l'antibiothérapie est de 14 jours.

Prise en charge de *P. aeruginosa*

La primo-infection comprend la première apparition du germe dans l'ECBC. L'infection chronique est définie par la présence du germe sur 3 examens successifs au cours d'une période minimale de 6 mois.

L'infection chronique à *P. aeruginosa* semble marquer un tournant évolutif dans la maladie. En effet, les patients infectés à *P. aeruginosa* ont un profil radiologique plus sévère ainsi qu'une fonction respiratoire altérée. De plus, la colonisation chronique à *P. aeruginosa* constitue un facteur de risque de mortalité. Pour toutes ces raisons, il semble important de tenter d'éradiquer *P. aeruginosa* en cas de primo-infection.

Traitement de la primo-infection à *P. aeruginosa*

L'antibiothérapie va reposer sur une bithérapie adaptée à l'antibiogramme. Les molécules actives sur *P. aeruginosa* sont certaines β-lactamines : tazocilline, aztréonam, ceftazidime et méropénem, les aminosides : amikacine et tobramycine, une fluoroquinolone avec la ciprofloxacine et, enfin, une polymyxine (colistine). Les associations classiquement prescrites comprennent une β-lactamine (en commençant par la tazocilline en cas de *P. aeruginosa* multisensible afin de réserver la ceftazidime et le méropénem aux *P. aeruginosa* les plus résistants) et un aminoside ou la ciprofloxacine. Les aminosides sont dispensés en monodose. La colistine est réservée – en association guidée par l'antibiogramme – aux *P. aeruginosa* multirésistants du fait de ses effets secondaires (rénaux et neurologiques). L'antibiothérapie sera prescrite pour 14 jours.

La cure intraveineuse pourra être débutée en milieu hospitalier et poursuivie en l'absence de difficulté d'abord veineux et en cas de bonne

tolérance, à domicile, grâce à une hospitalisation à domicile ou à l'aide de prestataires de service.

Une étude rétrospective dans les DDB non liées à la mucoviscidose retrouve un taux d'éradication du *P. aeruginosa* à 80 % en post-cure immédiate et à 40 % un an après la cure.

Traitement des exacerbations à *P. aeruginosa*

Une fois la colonisation chronique à *P. aeruginosa* installée, les exacerbations définies ci-dessus seront traitées selon les mêmes principes antibiotique que la primo-infection à *P. aeruginosa*.

Traitement de fond des colonisations chroniques à *P. aeruginosa*

Il comprend les macrolides et les antibiotiques inhalés. Ce traitement de fond ne repose pas sur des grands essais randomisés comme c'est le cas dans la mucoviscidose mais sur quelques études de faible puissance statistique. Néanmoins, ces traitements semblent s'adresser à des patients sélectionnés, ceux faisant plus de 3 exacerbations par an ou moins de 3 par an mais avec une morbidité certaine. Dans ces indications, les macrolides (l'azythromicine et l'érythromycine) prescrits à visée anti-inflammatoire et immunomodulatrice diminuent le nombre d'exacerbations, le recours aux antibiotiques et améliorent le VEMS au prix d'effets secondaires acceptables. Les antibiotiques inhalés dispensés par un aérosol pneumatique comprennent la Tobi® (tobramycine sous forme inhalée) et la Colimycine® qui seraient alors prescrits hors AMM. La tobramycine semble avoir une efficacité clinique et bactériologique mais au prix de bronchospasmes faisant interrompre le traitement dans 8 à 24 % des cas. Il est recommandé, en cas de prescription d'antibiotiques inhalés, de réaliser la première dose en milieu hospitalier afin de détecter le bronchospasme.

Chirurgie

La chirurgie est réservée classiquement aux DDB localisées, très symptomatiques avec suppuration importante, infections fréquentes et/ou hémoptysies. Un bilan complet préalable est nécessaire comprenant outre un TDM thoracique, des EFR et un bilan étiologique à la recherche d'une maladie générale qui est une contre-indication théorique (puisque tout le poumon peut être atteint au cours de l'évolution) mais qui peut être tout de même pratiquée chez des patients sélectionnés. La chirurgie d'exérèse de DDB est grevée d'une morbidité non négligeable de 8 à 22 % selon les études avec une mortalité très faible de 0 à 1,6 %.

COMPLICATIONS

• Les complications peuvent être **infectieuses** à type d'infection bronchique permanente, d'infection parenchymateuse (abcédée ou non) et pleurale.

• Les complications **hémorragiques** révèlent la DDB dans 10 à 30 % des cas ou surviennent au cours d'une DDB connue. Les hémoptysies ne sont pas corrélées à l'étendue des DDB et peuvent parfois engager le pronostic vital. Les hémoptysies sont généralement contemporaines d'un épisode infectieux. La prise en charge de l'hémoptysie associera une antibiothérapie quasi systématique, le contrôle de l'hémostase (vasoconstricteurs systémiques et éventuellement hémostase endobronchique) et le traitement symptomatique du retentissement respiratoire (oxygénothérapie). En cas d'hémoptysie grave une embolisation de l'artère bronchique permet un contrôle à la phase précoce dans 70 à 90 % des cas et à long terme dans 45 à 85 % des cas.

• L'**insuffisance respiratoire chronique** complique des tableaux de DDB diffuses évoluant depuis de nombreuses années.

• L'**amylose** secondaire à la suppuration bronchique est devenue rare. Une protéinurie doit faire évoquer ce diagnostic.

PARTICULARITÉS DE LA MUCOVISCIDOSE

Généralités

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies autosomiques récessives graves dans la population caucasienne. La maladie est liée à des mutations du gène codant pour la protéine *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR). Cette protéine est un canal ionique dont la fonction normale est de réguler le transport du chlore à travers les membranes cellulaires. Son dysfonctionnement atteint tous les organes : la sueur est anormalement salée (risque de déshydratation hyponatrémique) et les sécrétions muqueuses anormalement visqueuses s'accumulent dans les voies respiratoires, digestives et au niveau du tractus génital.

Génétique et épidémiologie

La mucoviscidose est liée à des mutations du gène *CFTR* (chromosome 7). Plus de 1 500 mutations ont été décrites. Delta F 508 représente près de 70 % des allèles identifiés chez les patients d'origine caucasienne, une trentaine d'autres environ 20 %. Il n'y a pas de corrélation claire entre phénotype et génotype et divers facteurs sont susceptibles de modifier le phénotype (environnement, gènes modificateurs).

L'incidence de la mucoviscidose est variable en fonction des populations : la maladie est beaucoup plus rare dans les populations asiatiques ou africaines que dans les populations blanches d'Europe et d'Amérique du Nord, avec des variations à l'intérieur de chaque pays. En France, l'incidence est estimée à 1/4 500 et est plus élevée dans certaines régions comme la Bretagne. Le nombre de sujets atteints de mucoviscidose est estimé en France à environ 6 000. D'après le registre français de la mucoviscidose en 2009, l'âge moyen des patients était de 17,7 ans, et 45 % étaient âgés de plus de 18 ans. Cependant, les enfants qui sont nés en 2008 ont une espérance de vie de 46 ans alors qu'elle était de 7 ans en 1965. L'âge moyen de décès de l'ensemble des patients n'est que de 28 ans.

Diagnostic de mucoviscidose

Selon le consensus de la Cystic fibrosis foundation, la mucoviscidose se définit :

– par la présence d'au moins une des manifestations cliniques de la maladie (Tableau 6-XV) ;

– par un antécédent de mucoviscidose dans la fratrie ;

– ou par un résultat positif du dépistage néonatal (*voir* ci-dessous) ;

Tableau 6-XV **Principales manifestations cliniques de la mucoviscidose.**

Maladie sino-pulmonaire chronique – Colonisation/infection persistante par des germes pathogènes caractéristiques de la mucoviscidose dont *S. aureus*, *H. influenzae* non typable, *P. aeruginosa* mucoïde et non mucoïde, et *B. cepacia* – Toux et expectoration chroniques – Anomalies persistantes de la radiographie pulmonaire (par exemple bronchectasie, atélectasie, infiltrats, hyperinflation pulmonaire) – Obstruction des voies aériennes (*wheezing* et *air trapping*) – Polypose nasale – Hippocratisme digital
Anomalies gastro-intestinales et nutritionnelles – Intestinal : iléus, syndrome d'obstruction intestinale distale, prolapsus rectal – Pancréatique : insuffisance pancréatique, pancréatite chronique, pancréatite aiguë récidivante – Hépatique : hépatopathie chronique avec aspects histologiques de cirrhose biliaire focale ou de cirrhose multilobaire – Nutritionnelles : retard de croissance staturo-pondéral (dénutrition protéinoénergétique), hypoprotéinémie et œdème, complications de déficit en vitamines liposolubles
Syndrome de perte de sel
Azoospermie obstructive

Ceci est associé à une anomalie du fonctionnement de la protéine CFTR identifiée par :

– un test de la sueur (TS) positif ($Cl^- > 60$ mmol/L) ;

– ou l'identification de deux mutations à l'origine de la mucoviscidose ;

– ou la démonstration in vivo d'anomalies caractéristiques du transport d'ions dans l'épithélium nasal mis en évidence par la différence de potentiel nasal.

Organisation des soins : les Centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM)

La mucoviscidose est une maladie qui touche différents organes et, de ce fait, l'approche thérapeutique doit être pluridisciplinaire. Une organisation des soins structurée en réseau, avec la participation du patient et de sa famille, sous la responsabilité d'un CRCM situé en milieu hospitalier a été créé en 2002. Quarante-neuf CRCM (pédiatrique, adulte et/ou mixte) parsèment le territoire français.

Les missions du CRCM sont :

– la confirmation et l'explication du diagnostic pour les nouveaux dépistés ;

– la définition de la stratégie thérapeutique ;

– la coordination des soins avec les différents intervenants sanitaires et sociaux ;

– l'organisation pour les centres pédiatriques, du transfert dans les meilleures conditions aux équipes d'adultes ;

– l'éducation thérapeutique du patient et de sa famille ;

– une activité de recherche ;

– la mise en place d'une démarche d'évaluation de l'ensemble de l'organisation.

La complexité de la maladie et son implication multiviscérale imposent la présence dans l'équipe pluridisciplinaire de personnels compétents et spécialisés : infirmière coordinatrice, kinésithérapeute, diététicienne, psychologue, assistante sociale et sur le plan médical, pneumologue, gastro-entérologue, ORL, diabétologue, gynécologue, radiologue, bactériologiste, chirurgien, etc.

Dépistage néonatal

Depuis 2002, la France procède au dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose, conjointement avec les dépistages systématiques de la phénylcétonurie, de l'hypothyroïdie et de l'hyperplasie des surrénales. Ce dépistage est motivé par l'amélioration nutritionnelle des patients dépistés versus les malades diagnostiqués sur

symptômes. Il permet aussi un conseil génétique pour une grossesse ultérieure.

La technique de dépistage fait appel au dosage sanguin d'une protéine, la trypsine immuno-réactive (TIR) et à la recherche des mutations *CFTR*. La TIR est plus abondante en cas d'anomalie pancréatique pendant la vie fœtale et les premiers mois de vie. Son dosage permet de repérer de 95 à 98 % des nouveau-nés atteints de mucoviscidose ; toutefois, la spécificité insuffisante du dosage de la TIR explique le couplage avec une analyse moléculaire du gène *CFTR*.

Spécificité de la prise en charge de l'atteinte respiratoire de l'adulte

L'atteinte respiratoire chronique conditionne le pronostic de la maladie et est responsable de 90 % des décès des patients atteints de mucoviscidose. Le traitement est essentiellement symptomatique et vise à éviter la chronicité des infections et à ralentir le déclin fonctionnel respiratoire.

Kinésithérapie respiratoire

Elle constitue un des piliers du traitement symptomatique de l'atteinte pulmonaire. Une toilette bronchique au moins quotidienne prévient ou limite l'encombrement des voies aériennes par des sécrétions trop visqueuses qui ont tendance à se surinfecter. Le recours à une aide instrumentale peut parfois se justifier que cela soit l'humidification isotonique, la spirométrie incitative, les vibrations mécaniques externes ou les systèmes de PEP.

rhDNAse

La dornase alpha (Pulmozyme®) diminue la viscosité du mucus en hydrolysant l'ADN contenu dans les secrétions bronchiques. Il n'existe pas vraiment de facteurs prédictifs de réponse et ces aérosols sont conseillés chez les patients ayant une CVF > 40 % de façon quotidienne. Il est recommandé de faire précéder l'aérosol d'une séance de drainage, puis de le faire suivre par une séance de kinésithérapie.

Traitements antibiotiques

Deux germes posent particulièrement des problèmes au cours de la mucoviscidose : le *Staphylococcus aureus* (SA) et le *Pseudomonas aeruginosa* (Pa). Il n'est pas recommandé d'effectuer une prophylaxie primaire pour le SA mais les exacerbations nécessitent une antibiothérapie en privilégiant la voie orale (sauf si co-infection avec le Pa). Il n'existe pas de consensus pour une éradication du

SARM mais du fait de son caractère pronostique péjoratif, elle est de plus en plus souvent proposée. Le traitement le plus fréquemment proposé est une association rifampicine + acide fucidique pendant 14 jours.

Les recommandations précédemment décrites sont toutes issues de l'expérience chez les patients porteurs d'une mucoviscidose que ce soit pour la primo-colonisation, les exacerbations ou le traitement systématique des infections chroniques. La posologie des antibiotiques dans cette affection est généralement plus élevée (β-lactamines par exemple) devant un volume de distribution par kilogramme de poids corporel augmenté avec une demi-vie d'élimination raccourcie.

Supports ventilatoires

La ventilation non invasive est utilisée largement dans les décompensations respiratoires hypercapniques de ces patients mais a également trouvé sa place en technique de support en attente de la transplantation pulmonaire. Elle est également utilisée chez les patients très hypercapniques sans que des études randomisées aient été réalisées.

Transplantation pulmonaire

C'est devenu au cours des années une indication classique de transplantation pulmonaire bilatérale, malgré la crainte initiale d'infections pulmonaires. Les patients porteurs d'une mucoviscidose ont actuellement le meilleur pronostic à long terme. Les critères d'inscription sur liste de transplantation sont :

– un VEMS < 30 % ou une dégradation rapide ou une PaO_2 < 55 mmHg ou une $PaCO_2$ > 50 mmHg ;

– une augmentation de la fréquence des exacerbations avec antibio-dépendance ;

– une complication pulmonaire mettant en jeu le pronostic vital (pneumothorax, hémoptysie récidivante).

Prise en charge nutritionnelle de la mucoviscidose

Si l'atteinte respiratoire occupe une place centrale dans la mucoviscidose, sa prise en charge est indissociable des autres manifestations importantes de la maladie que sont la dénutrition, les manifestations digestives et hépato-biliaires, ainsi que le diabète.

La dénutrition résulte de la négativité durable de la balance nutritive en rapport avec une réduction des ingesta et une augmentation des pertes (insuffisance pancréatique exocrine et augmentation de la dépense énergétique). L'insuffisance pancréatique exocrine touche environ 85 % des malades. Elle peut induire la

malabsorption de la moitié des protéines et des lipides ingérés, et un déficit en vitamines liposolubles (A, D, E, K), B12 et zinc. Une substitution par extraits pancréatiques gastro-protégés avant chaque repas est indispensable La détérioration de la fonction respiratoire, par augmentation du travail musculaire respiratoire, et l'inflammation chronique liée aux surinfections contribue à l'augmentation de la dépense énergétique.

La dénutrition entraîne des altérations dans de nombreux domaines (respiratoires, immunitaires, métabolisme osseux, etc.) et retentit sur l'espérance de vie.

Il est donc important de dépister au plus tôt une dénutrition qui va toucher de 8 à 38 % des sujets adultes afin d'en comprendre les mécanismes et de débuter rapidement une prise en charge nutritionnelle.

POUR EN SAVOIR PLUS

FARRELL PM, ROSENSTEIN BJ, WHITE TB et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults : cystic fibrosis foundation report. J Pediatrics 2008 ; *153* : S4-14.

PASTEUR MC, BILTON D, HILL AT. British thoracic society guideline for non-cystic fibrosis bronchiectasis. Thorax, 2010, *65* (Suppl. 1) : 1-58.

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PÉDIATRIE, AGENCE NATIONALE D'ACCRÉDITATION ET D'ÉVALUATION EN SANTÉ. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose - Pneumologie et infectiologie. Conférence de consensus. Rev Mal Respir, 2003, *20* : 149-157.

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PÉDIATRIE, AGENCE NATIONALE D'ACCRÉDITATION ET D'ÉVALUATION EN SANTÉ. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose – Observance, nutrition, gastro-entérologie et métabolisme. Conférence de consensus. ANAES, SFP, 2002.

PATHOLOGIES TRACHÉALES

C.-H. Marquette et E. Martinod

Nous regroupons volontairement au sein de ce chapitre l'ensemble des pathologies concernant les voies aériennes centrales – larynx, trachée, carrefour trachéobronchique – car elles possèdent une présentation clinique et des étiologies communes.

RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES

• Loi de Hagen-Poiseuille : soit un segment de tube de longueur L et de rayon r dans lequel s'écoule un fluide de viscosité μ avec un débit Q. Soit ΔP la différence de pression entre l'entrée et la sortie du tube. Soit R = la résistance à l'écoulement du fluide (Figure 6-10).

On pose les 2 équations de base :

$$Q = \Delta P/R$$

et

$$R = 8L\mu/\pi r^4$$

Ce qui donne :

$$\Delta P = [Q \times 8\ L\ \mu]/\pi r^4$$

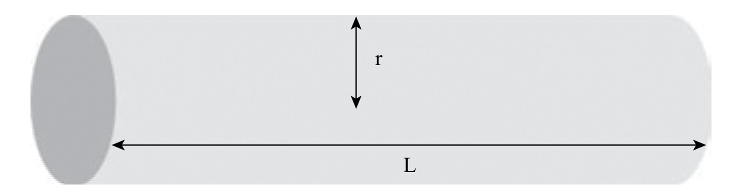


Figure 6-10 **Loi de Hagen-Poiseuille.**

• Loi de Hagen-Poiseuille en pathologie trachéale : la symptomatologie clinique d'une sténose (dyspnée, bruit, sifflement...) sur un segment de tube dépend de la différence de pression de part et d'autre du tube qui est sténosé.

On se rend compte ainsi que la relation qui lie la symptomatologie clinique d'une sténose est inversement proportionnelle au rayon r^4 et proportionnelle au débit. Ceci permet de comprendre deux faits communément observés :

• les sténoses trachéales ne deviennent symptomatiques que :

– lorsque la lumière trachéale résiduelle est très réduite (sténose à près de 90 %). Une trachée sténosée à 80 % n'a donc quasiment aucune expression clinique. En revanche, l'expression clinique survient et est rapidement bruyante dès que la sténose se majore de 80 à 90 %,

– lorsque des sécrétions épaisses viennent obstruer la lumière résiduelle sur une sténose qui est déjà à 80 % ;

• une sténose peut ne pas être symptomatique au repos mais dès lors que le patient fait un effort, il augmente son débit ventilatoire (Q) et l'expression clinique de la sténose devient cette fois patente.

PRÉSENTATION CLINIQUE

Typiquement elle associe tirage, cornage et bradypnée inspiratoire. Une toux aboyante (tonalité aiguë fin de toux) peut aussi être observée.

• Piège n° 1 : lorsque la sténose se situe sous l'orifice cervico-thoracique (orifice limité en avant par le manubrium sternal, en arrière par le rachis et latéralement par la première côte), la sténose obéit à un régime de pression « intrathoracique » et non plus « extrathoracique », c'est pourquoi la bradypnée et les sifflements peuvent être expiratoires.

• Piège n° 2 : chez un patient épuisé qui a lutté plusieurs heures contre une sténose, le débit ventilatoire peut s'effondrer de sorte que ΔP est quasi nul et le cornage à peine audible.

• Piège n° 3 : certaines sténoses (pseudo-glottiques, *voir* plus loin) peuvent se comporter comme des malacies segmentaires courtes, n'entraînant qu'une gêne à l'écoulement du flux à la toux. Les patients se présentent alors en détresse respiratoire avec un encombrement trachéobronchique sévère sans tirage ni bruit surajouté.

GRANDES ÉTIOLOGIES

Tumeurs malignes

A. Tumeurs laryngées primitives.

B. Tumeurs trachéales primitives : carcinome épidermoïde, adénocarcinome, carcinome adénoïde kystique (cylindrome), carcinome muco-épidermoïde...

C. Masses du médiastin moyen ou plus rarement du médiastin antérieur :

– cancer bronchique primitif CPC ou CNPC accompagné de volumineuses adénopathies médiastinales compressives ;
– cancer de l'œsophage ;
– cancer thyroïdien ;
– lymphomes à développement médiastinal ;
– tumeurs germinales.

Tumeurs bénignes

A. Goitre plongeant.

B. Kystes bronchogéniques (rarement révélés par un syndrome de compression de la trachée ou du carrefour trachéobronchique, en cas de surinfection notamment).

C. Papillomatose trachéobronchique.

Sténoses trachéales bénignes

– Post-intubation.
– Post-trachéotomie.
– Post-plaies trachéobronchiques.
– Granulomatoses et vascularites (Wegener, polychondrite atrophiante, MICI).

Les sténoses trachéales bénignes procèdent d'un processus de cicatrisation sur une lésion iatrogène : trachéotomie, ischémie du mur trachéal liée à la pression du ballonnet ou plaie de trachée. Leur expression clinique survient le plus souvent dans l'année qui suit le facteur causal mais des révélations plus tardives peuvent être observées (des mois voire des années plus tard). Elles se situent soit au niveau de l'ancien ostium de trachéotomie, soit plus bas à la jonction tiers moyen-tiers inférieur de la trachée, là où le ballonnet de la sonde d'intubation ou de la canule de trachéotomie appuie sur le mur trachéal.

Cas particuliers

• Les sténoses « pseudo-glottiques » ou sténoses « en A » : elles font suite à une trachéotomie et sont liées à une cicatrisation des anneaux trachéaux en « cal vicieux » avec inversion de la courbure des anneaux (Figure 6-11). Elles se comportent comme des courtes malacies segmentaires plus que comme des sténoses.

• Les sténoses fonctionnelles : une paralysie récurrentielle bilatérale positionne les deux cordes vocales en adduction. Ce type d'atteinte est observé électivement en cas d'atteinte bilatérale des récurrents par traumatisme cervical ou par extension loco régionale d'une tumeur (thyroïde, œsophage)

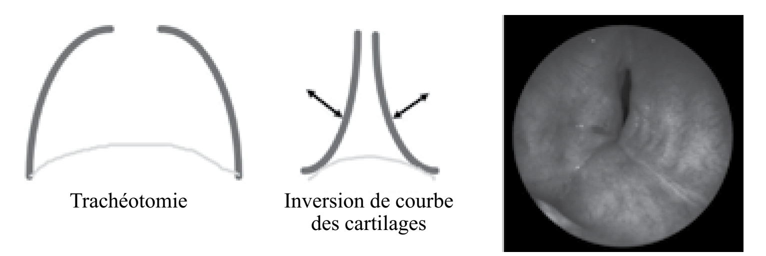


Figure 6-11 **Sténose pseudo-glottique.**

DIAGNOSTIC

Clinique

Le diagnostic est avant tout clinique, la pathologie trachéale étant en règle générale suffisamment bruyante pour que, sauf exception (*voir* pièges ci-dessus), on ne passe pas à côté.

Bronchoscopie

Elle confirmera rapidement le diagnostic de sténose (Figure 6-12), appréciera son caractère intrinsèque, extrinsèque ou mixte (Figure 6-13), ainsi que son extension. Elle permettra dans certains cas de rectifier le diagnostic. Par exemple, devant une détresse respiratoire chez un patient porteur d'un cancer de la thyroïde, il faut distinguer ce qui

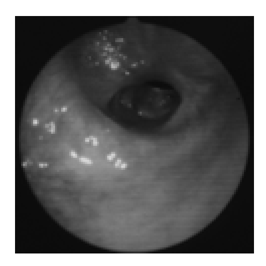


Figure 6-12 **Sténose sous-glottique post-intubation.**

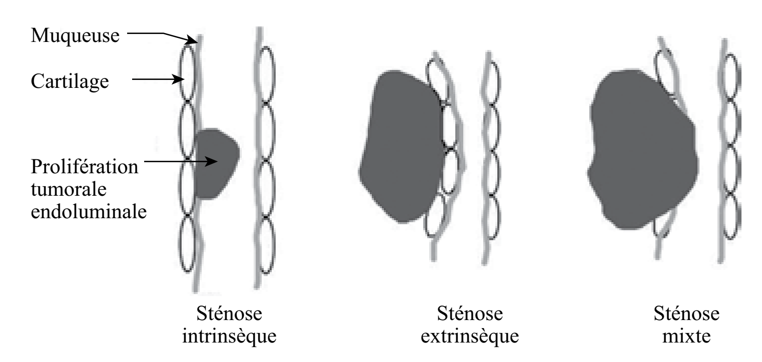


Figure 6-13 **Les trois types de sténose trachéale.**

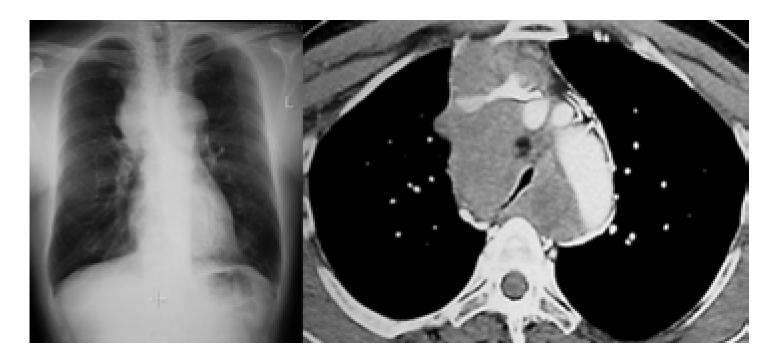


Figure 6-14 **Lymphome médiastinal.**

revient à l'envahissement tumoral trachéal ou à une paralysie bilatérale des cordes vocales en adduction par atteinte récurrentielle bilatérale. Elle permettra aussi la réalisation de prélèvements à visée diagnostique (biopsies, ponction transmurale à l'aiguille).

Scanner cervico-thoracique

Il permet le bilan d'extension des lésions, participe à l'orientation diagnostique et à l'évaluation préthérapeutique (Figure 6-14).

Autres

Face à une suspicion d'une tumeur germinale compressive, il convient de doser l'α-fœto-protéine (tumeurs vitellines) ou des βHCG (choriocarcinomes).

TRAITEMENT

• Les sténoses trachéales relèvent d'une prise en charge spécialisée par des équipes rompues à l'endoscopie thoracique interventionnelle.

• Désobstruction trachéobronchique : concerne la prise en charge de la composante endoluminale des sténoses et fait appel aux techniques de désobstruction (résection mécanique, laser, électro-section, électrocoagulation).

• Mise en place de stents : concerne la prise en charge de la composante murale des sténoses et fait appel à des prothèses cylindriques ou bifurquées (pour le carrefour trachéobronchique).

• Prise en charge curative : elle intéresse essentiellement les sténoses bénignes et certaines lésions malignes limitées en longueur. Le bilan préopératoire précise la fonctionnalité du larynx ainsi que le mécanisme, le type, le siège et l'étendue de la sténose. La chirurgie n'est jamais proposée en urgence et le plus souvent après une ou plusieurs dilatations par bronchoscopie interventionnelle (sténoses bénignes). Le traitement chirurgical repose sur la résection-anastomose trachéale qui peut également concerner le cricoïde à l'aide d'une cervicotomie, voire d'une manubriotomie associée. Les résultats sont satisfaisants dans 80-90 % des cas. Les sténoses longues (supérieures à 5-6 cm), le plus souvent malignes, peuvent faire appel à la greffe trachéale, domaine appartenant encore à la recherche expérimentale et clinique.

• Le transfert des malades ayant une sténose trachéale symptomatique se fait par le SAMU, patient en position assise avec oxygénothérapie. La corticothérapie systémique et les aérosols d'adrénaline sont parfois proposés dans le but d'obtenir une diminution de la composante inflammatoire et un certain degré de vasoconstriction muqueuse. Leur utilisation ne fait cependant pas l'objet d'un consensus.

POUR EN SAVOIR PLUS

Brichet A, Verkindre C, Ramon P, Marquette CH. Sténoses trachéales post-intubation. Rev Mal Respir, 1999, *16* : 685-692.

Grillo HC. Surgery of the trachea and bronchi. Hamilton, BC Decker Inc, 2004.

Martinod E, Seguin A, Radu D, Marquette CH, Carpentier A. Avancées en chirurgie trachéale : a-t-on enfin trouvé le substitut idéal à la trachée ? Rev Mal Respir, 2010, *27* : 554-564.

Chapitre 7

Pathologies de la cage thoracique
Obésité

J. Gonzalez-Bermejo

COMPLICATIONS RESPIRATOIRES DES DÉFORMATIONS THORACIQUES

La plèvre, les côtes, le sternum et la colonne vertébrale, constituent les structures passives du thorax. Leur atteinte conduit en général à un syndrome restrictif. Cela sera le cas dans les pathologies suivantes :

– scoliose, cyphoscoliose, grande déformation thoracique ;
– spondylarthropathies ;
– pachypleurites.

L'obésité est aussi une cause possible mais finalement rare de syndrome restrictif par un mécanisme passif (*voir* plus loin).

L'installation de l'insuffisance respiratoire dans ces maladies est toujours lente et insidieuse. Par exemple pour la cyphoscoliose, l'insuffisance respiratoire ne survient que lorsque l'angle est supérieur à 100°. Souffrances physique et morale, isolement et exclusion sociale peuvent survenir, notamment avec une population hétérogène, dispersée et peu médiatisée.

À SAVOIR

La cyphoscoliose est l'étiologie la plus importante des déformations thoraciques. Ces dernières entraînent une dyspnée s'accompagnant plus

ou moins d'une hypoventilation alvéolaire. Le seul traitement respiratoire est alors la ventilation mécanique. L'installation de l'insuffisance respiratoire est souvent insidieuse et sur plusieurs années. Les malades se présentent trop tardivement, en insuffisance respiratoire avancée (insuffisance cardiaque droite et polyglobulie) ou en poussée d'insuffisance respiratoire aiguë.

EXAMEN CLINIQUE RESPIRATOIRE

La dyspnée et les signes d'hypoventilation chronique sont les signes principaux. Les signes d'insuffisance cardiaque droite sont souvent révélateurs.

Attention, le diagnostic d'insuffisance respiratoire chronique est souvent posé trop tardivement chez les malades porteurs de déformations thoraciques.

EXPLORATION DES COMPLICATIONS RESPIRATOIRES

Les explorations fonctionnelles respiratoires rechercheront un syndrome restrictif avec une diminution de la capacité pulmonaire totale (CPT) en dessous de 80 %. La plupart des autres volumes sont aussi réduits.

On notera que, dans la spondylarthrite ankylosante, la capacité résiduelle fonctionnelle est normale, voire augmentée.

Les gaz du sang (GDS) montreront une hypoventilation alvéolaire.

Une SpO_2 nocturne de dépistage, voire une polysomnographie si disponible, montreront le retentissement nocturne de l'insuffisance respiratoire.

PRISE EN CHARGE DE L'ATTEINTE RESPIRATOIRE

Avant 50 ans, une chirurgie correctrice devrait être envisagée dans la cyphoscoliose. Au stade d'insuffisance respiratoire avec hypoventilation nocturne, une ventilation mécanique doit être proposée, généralement sous ventilation non invasive (VNI).

La seule particularité de la VNI sera que les pressions d'insufflations devront être plus importantes si un mode en pression est choisi. Il n'y a pas de supériorité d'un réglage de la VNI par rapport à un autre. Les indications de la VNI dans les déformations thoraciques

sont une hypercapnie supérieure à 45 mmHg, et/ou une capacité vitale inférieure à 50 %, et/ou des désaturations nocturnes.

COMPLICATIONS RESPIRATOIRES DES MALADIES NEUROMUSCULAIRES

À SAVOIR

Les maladies neuromusculaires constituent un groupe hétérogène de pathologies caractérisé par des modifications musculaires progressives de natures diverses (Figure 7-1) entraînant une réduction de la force des muscles.

Les conséquences respiratoires d'une maladie neuromusculaire sont au nombre de cinq :

– une atteinte de la ventilation par atteinte de l'inspiration ;

– une dégradation précoce du sommeil ;

– une atteinte de la capacité à tousser par atteinte de la force inspiratoire et expiratoire ;

– une atteinte de la phonation par atteinte expiratoire ;

– des fausses routes ou des obstructions des voies aériennes en cas d'atteinte à l'étage bulbaire.

EXAMEN CLINIQUE RESPIRATOIRE

Les symptômes dus à l'atteinte respiratoire sont souvent sous-estimés par les médecins et sous-exprimés par les patients.

• **Interrogatoire** : dyspnée, notamment orthopnée, antépnée ou dyspnée en piscine ou dans la bain et signes de fragmentation du sommeil (*voir* Chapitre 8).

• **Inspection/palpation** : faible ampliation thoracique, respiration paradoxale, pouls respiratoire, voire tirages, toux inefficace.

• **Auscultation** normale**.**

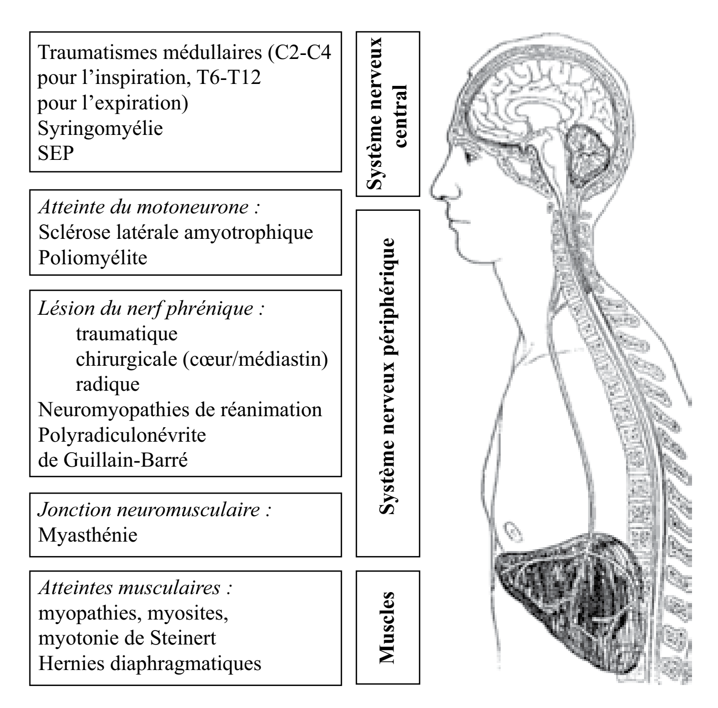


Figure 7-1 **Principales étiologies des maladies neuromusculaires responsables de complications respiratoires.**

EXPLORATION RESPIRATOIRE (Tableau 7-I, Figure 7-2)

Le minimum consiste en une mesure de capacité vitale (CV) assis/couché + une mesure de pression inspiratoire maximale (PImax) et de pression inspiratoire au sniff (SNIP) + un GDS + une oxymétrie nocturne et une mesure du débit de pointe à la toux.

La polysomnographie ou l'exploration électrophysiologique du diaphragme ne sont réalisée qu'en deuxième ligne et dans des centres spécialisés.

Tableau 7-I **Explorations fonctionnelles dans une maladie neuromusculaire.**

Mesure fonctionnelle	Information attendue
Capacité pulmonaire totale (CPT)	Peu ou pas diminuée
Volume résiduel (VR)	Normal ou augmenté
Capacité vitale (CV)	Fortement diminuée
Capacité vitale couchée	– 25 %/CV assise = dysfonction diaphragmatique
Pression inspiratoire maximale (PImax)	< 60 % de la normale
Sniff-test	< 60 % de la normale
Débit de pointe à la toux	Si < 270 l/min, aide à la toux nécessaire
Pressions gastrique (Pgas), œsophagienne (Pes) et transdiaphragmatique (Pdi) En sniff Après stimulation magnétique À la toux Après stimulation de T10	 Pdi < 70 cmH_2O = fonction inspiratoire altérée Pdi < 20 cmH_2O = dysfonction diaphragmatique Pgas < 90 cmH_2O = fonction expiratoire altérée Pgas < 10 cmH_2O = fonction expiratoire altérée

Les cases grisées correspondent au bilan minimal.

PRISE EN CHARGE DE L'ATTEINTE RESPIRATOIRE

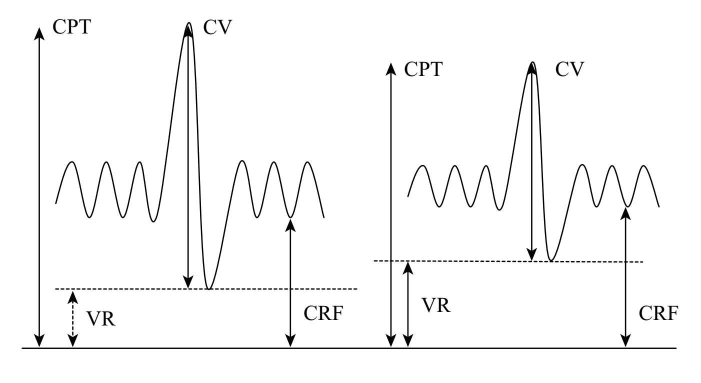
Prise en charge de l'atteinte ventilatoire

- **Efficacité**

Au cours des maladies neuromusculaires, la ventilation non invasive améliore la survie et la qualité de vie malgré la progression du handicap physique. Les mécanismes grâce auxquels une assistance ventilatoire exerce cet impact positif sur les symptômes et les échanges gazeux restent mal définis, mais plusieurs hypothèses complémentaires ont été formulées : mise au repos des muscles respiratoires, amélioration de la sensibilité au CO_2, amélioration de la mécanique respiratoire.

- **Critères de mise en route**

Beaucoup de ces critères ne reposent pas sur des preuves scientifiques très solides. Toutefois, ils bénéficient de la grande expérience dans le domaine des auteurs. Ils doivent être connus (Tableau 7-II).



Sujet normal

Maladie neuromusculaire (la CRF n'est pas modifiée, la CPT est basse par réduction de la capacité inspiratoire – muscles inspiratoires), le VR est élevé par réduction du volume de réserve expiratoire – muscles expiratoires –)

Figure 7-2 **Retentissement respiratoire chez le patient neuromusculaire.** À droite : sujet atteint d'une maladie neuromusculaire, à gauche : sujet normal. CPT : capacité pulmonaire totale ; CV : capacité vitale ; VR : volume résiduel ; CRF : capacité résiduelle fonctionnelle.

Tableau 7-II **Critères de mise en route d'une ventilation mécanique.**

Des symptômes dus à l'atteinte respiratoire associés à au moins un signe objectif : – une $PaCO_2$ > 45 mmHg ; – une CV < 50 % ; – une diminution de la PImax ou du Sniff-test < 60 % de la normale ; – des désaturations nocturnes non expliquées par une autre maladie (> 5 % du temps d'enregistrement avec une SpO_2 < 90 %).

Attention :

– outre les critères médicaux, de nombreux paramètres entrent en compte : l'avis du patient, de sa famille, les possibilités de logement, les possibilités d'apprentissage de ces techniques, le handicap moteur et la possibilité technique de réaliser la ventilation ;

– l'appareillage est plus difficile chez les patients avec dysfonction bulbaire mais celui-ci n'est pas toujours irréalisable ;

– les malades atteints de myotonie de Steinert ont une compliance à la ventilation mécanique très fluctuante et sans explication claire à ce jour.

• **Méthode de ventilation**

– La **trachéotomie** doit être réservée à des circonstances particulières : décompensation respiratoire aiguë, dysfonction des muscles oropharyngés empêchant la déglutition et l'expulsion des sécrétions orales, et échec de ventilation non invasive. Elle pose de nombreux problèmes éthiques et logistiques et représente une charge émotionnelle importante pour le patient et son entourage. Les contraintes de cette technique sont considérables et viennent augmenter la dépendance d'un sujet déjà très handicapé.

– La **ventilation par embout buccal** doit être envisagée chez les malades nécessitant une ventilation diurne et ne présentant pas de troubles bulbaires.

– **Mode de ventilation** : il n'a pas été démontré de supériorité du mode volumétrique au mode barométrique.

– Une **fréquence minimale** doit être systématiquement réglée.

• **Stimulation phrénique implantée**

Elle est indiquée pour les patients souffrant de paralysie ventilatoire centrale, dont les causes incluent les lésions médullaires cervicales au-dessus de C4. Ce traitement est pris en charge par l'Assurance maladie depuis 2010 dans cette indication en France.

• **Compléments thérapeutiques à connaître**

– La respiration glossopharyngée : cette technique, appelée également *frog breathing*, est employée pour augmenter la capacité vitale et permettre une autonomie respiratoire. Elle coordonne des mouvements de la langue, des joues et du pharynx pour forcer l'air de la bouche vers les poumons. Elle est difficile à apprendre pour les malades atteints de pathologies rapidement évolutives et/ou avec atteinte bulbaire (comme dans la sclérose latérale amyotrophique [SLA]).

– La rééducation des muscles inspiratoires accessoires : chez les patients qui gardent une musculature du cou, une rééducation a été proposée. Cette musculature ne peut pas se substituer à la ventilation fournie par le diaphragme, mais elle permettra d'avoir une autonomie ventilatoire de quelques minutes à quelques heures permettant les transferts ou la toilette et assurant une sécurité en cas de panne de ventilateur.

– Intervention sur le système respiratoire passif : en cas de surcharge pondérale, une perte de poids est efficace et nécessaire. L'utilité des gaines abdominales n'a jamais été démontrée et elles pourraient même être délétères pour la fonction respiratoire.

On soulignera l'utilisation en pédiatrie de « relaxateurs de pression » qui favorisent, chez les jeunes enfants atteints de maladies neuromusculaires, une croissance correcte de la cage thoracique.

Prise en charge du désencombrement

Le désencombrement des voies respiratoires nécessite, d'une part, une bonne clairance mucocilliaire et, d'autre part, une toux efficace.

Techniques de clairance mucociliaire

La plupart des patients neuromusculaires conservent une clairance mucociliaire normale de base. Il existe de nombreuses techniques utilisées pour le désencombrement chez les neuromusculaires. Toutes ces techniques nécessitent de la combinaison d'une insufflation optimale des poumons (pour obtenir un volume d'air suffisant) ainsi que des techniques d'expiration forcée. Le kinésithérapeute pourra s'aider du matériel de ventilation pour optimiser la séance de drainage en permettant une insufflation optimale du poumon.

Si les aides manuelles sont insuffisantes, il existe des aides mécaniques, d'efficacité non démontrée (percussions intrapulmonaires à hautes fréquences ou vibrations externes).

L'intérêt de l'utilisation d'agents fluidifiants n'a pas encore été établi et est à proscrire.

Techniques d'aide à la toux

Dans tous les cas, la technique employée doit suppléer toutes les étapes déficientes de la toux. Pour obtenir une toux efficace chez les malades atteints de maladie neuromusculaire, on peut utiliser deux types de techniques d'aide à la toux : les techniques manuelles et les techniques instrumentales. Les appareils les plus utilisés pour l'aide à la toux sont les IN/EXsufflateurs (CoughAssist™ ou Clearway™ sur le marché français). La fibro-aspiration ne devrait être envisagée que pour les atélectasies persistant malgré la mise en œuvre de toutes les techniques non invasives de désencombrement

COMPLICATIONS RESPIRATOIRES DE L'OBÉSITÉ

À SAVOIR

Le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) est la complication respiratoire la plus connue (60 % des patients obèses). Le syndrome obésité-hypoventilation (SOH) (10 % des patients obèses)

est plus rare, mais il induit une mortalité supplémentaire. Enfin, le sujet obèse va présenter d'autres anomalies de la fonction respiratoire entrainant des symptômes très invalidants et altérant la qualité de vie, comme une dyspnée à l'effort. La perte de poids et la pression positive continue restent les traitements de première intention même dans le SOH. La ventilation mécanique n'est utilisée que dans un second temps.

QUELQUES DÉFINITIONS : LE SYNDROME D'APNÉES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL ET LE SYNDROME OBÉSITÉ-HYPOVENTILATION

• Le SAHOS correspond à des collapsus du pharynx, complets ou incomplets, répétés au cours du sommeil. Il se définit, selon les recommandations 2010 de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) par un critère polysomnographique (apnées + hypopnées ≥ 5 par heure de sommeil) associé à un des deux critères suivant :

– somnolence diurne excessive non expliquée par d'autres facteurs ou ;

– au moins deux des critères suivants non expliqués par d'autres facteurs :

- ronflement sévère et quotidien,
- sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil,
- éveils répétés pendant le sommeil,
- sommeil non réparateur,
- fatigue diurne,
- difficultés de concentration,
- nycturie (plus d'une miction par nuit).

• Le SOH est défini par la co-existence d'une obésité (IMC ≥ 30 kg/m^2) et d'une hypercapnie diurne (≥ 45 mmHg [≥ 6,5 kPa]) sans autre étiologie l'expliquant.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ATTEINTE RESPIRATOIRE DANS L'OBÉSITÉ : UNE ATTEINTE COMPLEXE ET MULTIFACTORIELLE

L'accumulation de graisse sur la cage thoracique, la plèvre et le diaphragme entraîne une importante surcharge mécanique, imposant aux sujets obèses une ventilation à petits volumes et à plus haute fréquence respiratoire (Figure 7-3).

Les conséquences fonctionnelles vont être une restriction des volumes pulmonaires avec une diminution de la capacité pulmonaire

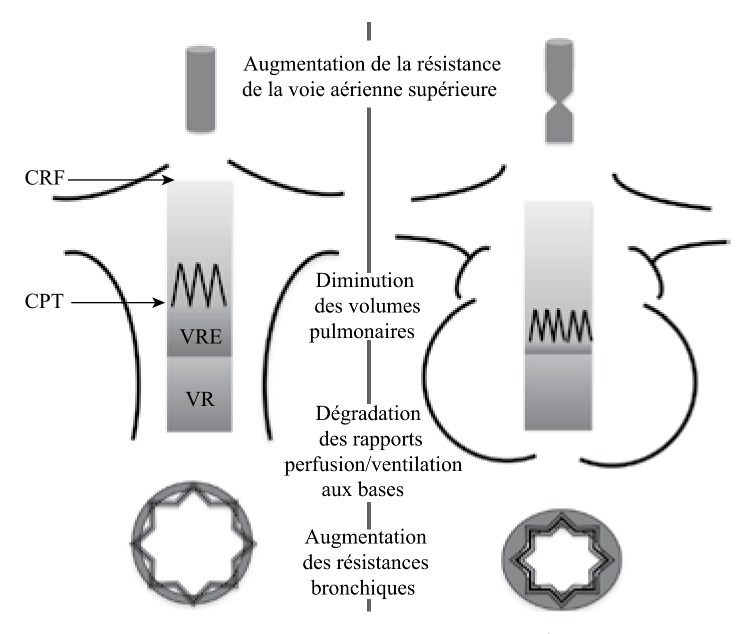


Figure 7-3 **Retentissement respiratoire chez l'obèse.** À droite : un sujet obèse ; à gauche : un sujet à poids normal. CPT : capacité pulmonaire totale ; CRF : capacité résiduelle fonctionnelle ; VRE : volume de réserve expiratoire ; VR : volume résiduel.

totale (CPT), une diminution importante de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et du volume de réserve expiratoire (VRE), ce dernier étant le meilleur marqueur de l'atteinte mécanique due à l'obésité. Il n'y a pas de syndrome obstructif vrai (VEMS/CV normal), mais il existe une augmentation des résistances des petites bronches, due à la mécanique respiratoire décrite ci dessus, plus marquée en position allongée particulièrement chez le patient atteint de SOH. Enfin, le tassement mécanique des bases pulmonaires entraînera des anomalies du rapport ventilation/perfusion se manifestant par une hypoxémie avec effet shunt.

BILAN RESPIRATOIRE NÉCESSAIRE

Il faut savoir que les explorations fonctionnelles respiratoires peuvent présenter des résultats normaux (Tableau 7-III).

Tableau 7-III **Atteinte fonctionnelle respiratoire chez le patient obèse et chez le sujet atteint de syndrome obésité hypoventilation.**

Mesure	Signification	Résultat attendu Patient obèse non hypercapnique	Résultat attendu chez un patient obèse avec SOH
Capacité pulmonaire totale	Restriction des volumes pulmonaires	Normale ou < 80 % des valeurs théoriques	Normale ou < 80 % des valeurs théoriques
VEMS/CV	Syndrome obstructif	Normal	Normal
Capacité résiduelle fonctionnelle	Respiration à petits volumes	Abaissée	Abaissée
Volume de réserve respiratoire	Respiration à petits volumes	Abaissé	Abaissé
MVV	Endurance : ventilation volontaire maximale	Normale	Abaissée
PImax	Pression inspiratoire maximale	Normale	Abaissée
SNIP	Pression inspiratoire par reniflement	Normale	Abaissée

Ces examens seront réalisés régulièrement dans le bilan de suivi la fréquence étant ajustée en fonction de l'évolution pondérale.

• **Bilan minimal :** la mesure des GDS, afin de détecter une hypoventilation alvéolaire et/ou un effet shunt, une exploration fonctionnelle avec la mesure de la CPT, de la CRF et du VRE, du VEMS et de CV, une évaluation de la force diaphragmatique avec mesure de la PImax et du SNIP.

Un enregistrement nocturne sera nécessaire. Une polygraphie ventilatoire afin de rechercher des apnées obstructives et des hypoventilations nocturnes peut être suffisante. Une polysomnographie permettra de mieux appréhender le retentissement sur la qualité du sommeil. Une mesure de la SpO_2 nocturne seule est insuffisante.

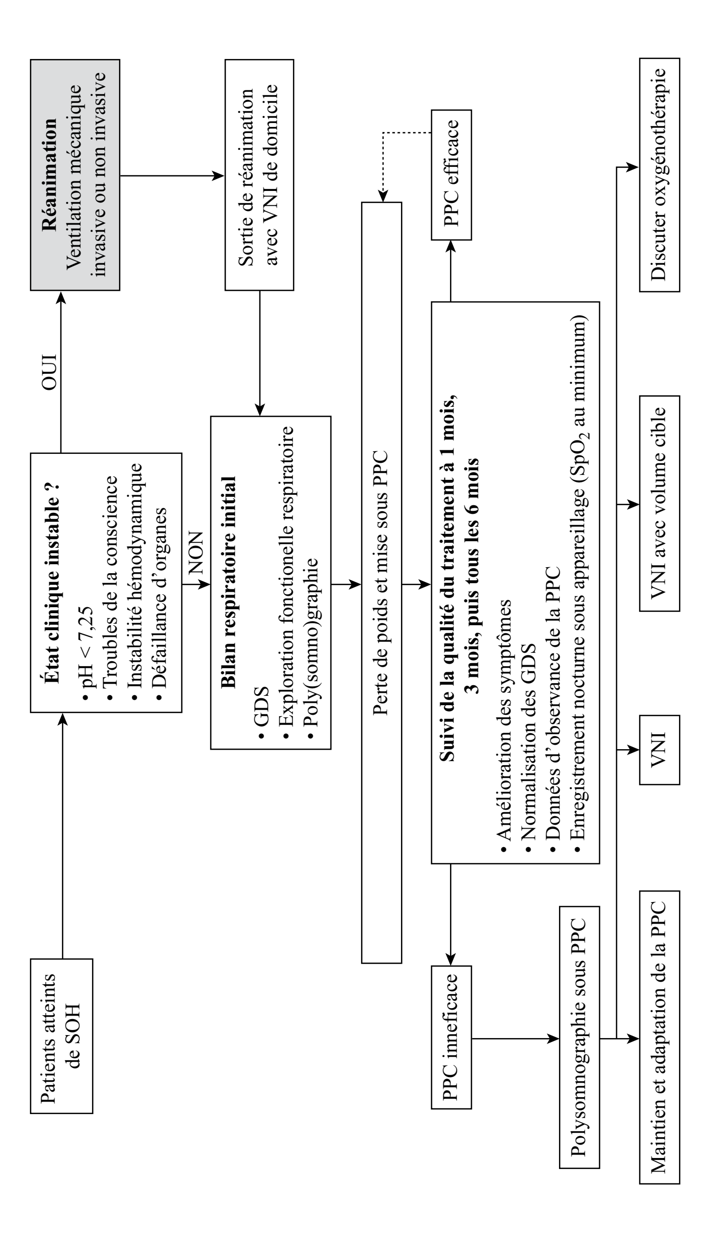


Figure 7-4 **Logigramme de traitement d'un malade atteint de syndrome obésité hypoventilation (SOH).**
GDS : gaz du sang ; VNI : ventilation non invasive avec un ventilateur ; PPC : pression positive continue.

• **Examens de seconde intention :** test de réponse au CO_2 pour apprécier la commande ventilatoire et une mesure de l'endurance (mesure de la ventilation maximale volontaire [MVV]) afin d'évaluer les capacités du malade à répondre à la surcharge de travail respiratoire.

PRISE EN CHARGE DE L'ATTEINTE RESPIRATOIRE DE L'OBÉSITÉ

La perte de poids est le traitement essentiel et peut être curatif. En complément de la perte de poids, un traitement de suppléance par un appareillage respiratoire est nécessaire. La pression positive continue sera le traitement largement recommandé pour traiter le SAHOS et le SOH (Figure 7-4).

Elle sera efficace pour la grande majorité des malades atteints de SAOS sans hypercapnie et efficace chez 50 à 80 % des malades atteints de SOH.

Attention : il a été démontré dans des études épidémiologiques qu'il existait une relation entre obésité et asthme. Toutefois, du point de vue physiologique, la mécanique respiratoire du patient obèse, avec une respiration à bas volume, peut expliquer à elle seule ces symptômes d'asthme. Nonobstant, il est important d'insister sur le fait que cette obstruction bronchique d'origine « mécanique » peut se manifester comme des crises d'asthme et répondre aussi au traitement bronchodilatateur.

Chapitre 8

Pathologies respiratoires au cours du sommeil

J.-C. Meurice

Les troubles respiratoires au cours du sommeil regroupent un ensemble de pathologies dont il est nécessaire de distinguer les différents types compte tenu de leurs spécificités en termes de symptomatologie, de conséquences et de possibilités thérapeutiques. Ainsi, le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) qui, bien que décrit seulement depuis la fin du XXe siècle, est désormais la pathologie la plus fréquemment explorée, ne doit faire négliger les autres affections au premier rang desquelles on retrouvera les causes d'hypoventilation alvéolaire nocturne telles que la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou le syndrome d'obésité-hypoventilation alvéolaire (SOH), dont le retentissement gazométrique diurne en sera tout à fait différent, mais dont l'association possible avec le SAHOS peut en rendre le diagnostic encore plus difficile. Ces affections représentent, à travers leurs complications cardiovasculaires et métaboliques ainsi que leur retentissement sur la vigilance diurne, un véritable problème de santé publique encore sous-estimé. L'objectif de ce chapitre est avant tout de permettre de faire la distinction entre ces différentes pathologies, éventuellement à l'aide de moyens simples, puis d'aboutir au traitement le plus adapté en fonction du type et de la sévérité de l'affection en cause.

SYNDROME D'APNÉES-HYPOPNÉES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL (SAHOS)

DÉFINITION ET PHYSIOPATHOLOGIE

Définitions des apnées et des hypopnées obstructives

• Les **apnées** se définissent par l'interruption du débit aérien naso-buccal pendant plus de 10 secondes. Cette durée peut varier au cours de la nuit en fonction des stades de sommeil et de la position des patients, avec une durée moyenne de 20 à 30 secondes.

• Les **hypopnées** correspondent à une réduction du débit aérien d'au moins 50 % pendant plus de 10 secondes. Lorsque la diminution du débit aérien n'atteint pas 50 %, c'est l'association de cet événement à une désaturation transcutanée d'au moins 3 % et/ou la présence d'un micro-éveil qui permet de retenir le diagnostic d'hypopnées.

Définition du SAHOS

Il se définit par la répétition des apnées et des hypopnées associée à la présence de signes cliniques selon la proposition suivante : présence des critères A ou B et du critère C.

A. Somnolence diurne excessive non expliquée par d'autres facteurs.

B. Au moins deux des critères suivants non expliqués par d'autres facteurs :

– ronflement sévère et quotidien ;
– sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil ;
– éveils répétés pendant le sommeil ;
– sommeil non réparateur ;
– fatigue diurne ;
– difficultés de concentration ;
– nycturie (plus d'une miction par nuit).

C. Critère polysomnographique ou polygraphique : apnées + hypopnées ≥ 5 par heure de sommeil.

La gravité du SAHOS qui se définit en fonction de la fréquence de survenue de ces troubles respiratoires nocturnes sous la forme d'un index d'apnées et hypopnées (IAH), est considérée comme :

– légère : en présence de 5 à 15 événements par heure ;
– modérée : en présence de 15 à 30 événements par heure ;
– sévère : en présence de plus de 30 événements par heure.

La sévérité du SAHOS en termes de pronostic et de comorbidités cardiovasculaire et métabolique est désormais parfaitement reconnue lorsque celui-ci n'est pas traité.

Physiopathologie du SAHOS et de ses complications

Le SAHOS est lié à la présence d'une obstruction des voies aériennes supérieures (VAS) dont le siège est principalement situé au niveau du pharynx. À l'état normal, c'est la contraction des muscles du pharynx, dont le plus important est le génioglosse, qui permet de maintenir la perméabilité des VAS à l'inspiration. L'obstruction des VAS au cours du sommeil peut être de type fonctionnelle en rapport avec une moins bonne performance de ces muscles dilatateurs des VAS liée à une modification de leur lieu d'ancrage tel qu'à l'occasion d'un rétrognatisme, ou par développement d'une fibrose entourant les faisceaux musculaires. Une obstruction des VAS de type anatomique est aussi possible, en rapport avec une macroglossie, une hypertrophie amygdalienne ou vélaire, ou la présence de dépôts graisseux sur les parois des VAS. Ces phénomènes sont aggravés par l'hypotonie qui s'accroit avec la profondeur du sommeil et sous l'effet de la prise d'alcool ou d'hypnosédatif au coucher.

La succession des apnées et des hypopnées s'accompagne de modifications hémodynamiques et métaboliques en rapport avec la répétition des désaturations en oxygène itératives au cours du sommeil. C'est plus particulièrement ce phénomène d'hypoxie intermittente qui, via une augmentation du tonus sympathique et le développement d'une dysfonction endothéliale, est à l'origine des principales complications cardiovasculaires au premier rang desquelles on retrouvera l'hypertension artérielle, en particulier dans le cas d'HTA réfractaire ou d'absence de réduction des chiffres de pression artérielle nocturne, celle-ci étant directement reliée à la sévérité du SAHOS. Ces mêmes phénomènes physiopathologiques sont à l'origine des autres complications cardiovasculaires à type de troubles du rythme cardiaque et d'affections ischémiques coronariennes. De même, la présence d'un SAHOS peut participer au développement d'une insuffisance cardiaque sous la forme d'une hypertrophie ventriculaire gauche ou d'une atteinte de la fonction diastolique. L'ensemble de ces complications cardiovasculaires représente un risque de surmortalité chez les patients présentant un SAHOS sévère non traité. Le rapport entre SAHOS et accidents vasculaires cérébraux est de description plus récente, et la relation avec la sévérité des troubles respiratoires nocturnes reste encore discutée. Parmi les complications métaboliques du SAHOS on retiendra essentiellement la survenue d'un diabète de type 2 en rapport avec le développement

d'une insulino-résistance secondaire à l'hypoxie intermittente via des phénomènes de stress oxydant. Néanmoins, compte tenu de la fréquence de l'obésité associée à cette pathologie respiratoire nocturne, et en l'absence de réelle étude prospective contrôlée, la relation entre SAHOS et diabète fait encore l'objet de résultats contradictoires.

DIAGNOSTIC DU SAHOS

Interrogatoire

Il s'agit d'une pathologie encore sous-estimée pour laquelle les études les plus récentes retrouveraient une prévalence de l'ordre de 7 à 8 %, avec une prédominance masculine qui s'atténue avec l'âge, et ce alors que l'obésité androïde représente un facteur de risque important. Néanmoins, le SAHOS peut aussi se développer en dehors de toute surcharge pondérale, la présence d'anomalies maxillo-faciales à type de rétrognathie, micromandibulie, macroglossie (acromégalie, hypothyroïdie) ou d'obstruction nasale favorisant alors le développement de ces troubles respiratoires au cours du sommeil.

Les principaux signes cliniques généralement rencontrés peuvent être regroupés en symptômes nocturnes et diurnes, fréquemment sous-estimés ou négligés par les patients de telle sorte que le diagnostic clinique peut être parfois difficile en dehors des formes caractéristiques.

Les symptômes nocturnes concernent avant tout la présence d'un ronflement, d'autant plus évocateur qu'il peut être interrompu par des arrêts respiratoires avec présence d'une reprise respiratoire bruyante. Néanmoins, sa présence n'est pas systématique. Les pauses respiratoires retrouvées par le conjoint sont peu spécifiques en l'absence de notion de leur fréquence de survenue. En revanche, la présence d'accès de dyspnée nocturne ressentis par le patient peut représenter un véritable critère de gravité. La présence d'une polyurie nocturne obligeant le patient à se lever plusieurs fois par nuit est un symptôme insuffisamment pris en compte, ou rapporté, à tort, à la présence d'une éventuelle hypertrophie bénigne de la prostate chez les sujets âgés, alors qu'il correspond habituellement au retentissement direct de la sévérité du SAHOS sur l'augmentation de la sécrétion de facteur atrial natriurétique. C'est un symptôme d'autant plus important à connaître qu'il disparaît généralement dès la mise en place d'un traitement efficace et, qu'à l'inverse, sa persistance sous traitement peut être un facteur de moindre efficacité du traitement. Parmi les symptômes moins fréquemment décrits mais tout aussi caractéristiques, on signalera la possibilité d'une agitation nocturne ou d'une insomnie, ainsi que des troubles de la libido pouvant être associés à une dysfonction érectile.

Les symptômes diurnes sont dominés par la somnolence diurne excessive en rapport avec la fragmentation du sommeil qui accompagne la répétition des troubles respiratoires nocturnes. Elle se traduit généralement, dès le matin au réveil, par l'impression d'un manque de sommeil réparateur, puis dans la journée, par une rapidité d'endormissement dès que l'activité se réduit, en particulier devant la télévision ou en lisant, mais aussi dans des situations monotones telles que la conduite automobile, à l'origine d'une des principales complications du SAHOS. Un score clinique a été mis au point pour évaluer l'importance de cette hypersomnie diurne (score de somnolence d'Epworth [Figure 8-1]), reposant sur le risque d'endormissement dans 8 situations de la vie courante, classé de 0 à 3 en fonction de sa sévérité pour chacun des items, et dont la valeur globale normale est inférieure à 11. Il est indispensable de connaître son ancienneté afin de ne pas négliger la

Dans les 8 circonstances suivantes, **avez-vous un risque de vous endormir dans la journée** ?

Assis en lisant un livre ou le journal :	....
En regardant la télévision :	....
Assis, inactif, dans un lieu public (cinéma, théâtre, salle d'attente…) :	....
Si vous êtes passager d'une voiture pour un trajet de 1 heure :	....
En étant allongé après le repas de midi, lorsque les circonstances le permettent :	....
En étant assis, en parlant avec quelqu'un :	....
En étant assis, après un repas sans boisson alcoolisée :	....
En étant au volant de la voiture, au cours d'un arrêt de la circulation de quelques minutes :	....

Figure 8-1 **Questionnaire d'Epworth.** Les patients peuvent répondre à chacune des questions par un score de 0 à 3 en fonction de la sévérité de la somnolence diurne.

possibilité d'une autre cause d'hypersomnie diurne telle qu'une narcolepsie ou une hypersomnie diurne idiopathique caractérisées généralement par des troubles de la vigilance diurnes anciens, remontant parfois jusqu'à l'enfance dans le cadre de la narcolepsie. Des troubles cognitifs peuvent aussi être identifiés à type de troubles mnésiques ou de la concentration.

Des questionnaires standardisés regroupant l'ensemble de ces principaux symptômes tels que le questionnaire de Berlin, ont été validés et peuvent être intéressants pour favoriser la qualité du dépistage, en particulier dans des populations à risque.

Examen clinique

Les éléments cliniques présentant un intérêt dans l'évaluation de cette pathologie sont les suivants :

– la mesure du poids et de la taille permettra de mesurer l'index de masse corporelle (IMC = poids / taille^2). Une valeur de plus de 30 kg/m^2 définit la présence d'une obésité ;

– mesure du périmètre abdominal ;

– mesure de la circonférence du cou, chez ces patients qui présentent habituellement un aspect de cou court associé à une verticalisation de la région sous-mentonnière ;

– mesure de la pression artérielle aux deux bras en position allongée ou semi-assise après 5 minutes de repos ;

– auscultation cardiaque et des gros axes vasculaires ;

– examen ORL à la recherche d'un rétrognatisme, d'une macroglossie, d'une hypertrophie du palais mou et de ses piliers s'accompagnant généralement d'une hypertrophie de la luette. Rechercher systématiquement la présence d'une obstruction nasale qui peut avoir une influence sur la survenue des troubles respiratoires nocturnes et qu'il faudra dépister avant toute mise en place de ventilation en pression positive continue (PPC) ;

– vérifier l'absence de cyanose des extrémités et de signe périphérique d'insuffisance cardiaque droite, dont l'existence pourrait témoigner d'une insuffisance respiratoire chronique associée au SAHOS

Explorations complémentaires

En cas de SAHOS sévère et/ou associé à une obésité centrale chez un patient sans comorbidité précédemment documentée, il est recommandé de réaliser un bilan métabolique sanguin comprenant une glycémie à jeun (si elle n'a pas été contrôlée dans l'année précédente) et d'y associer un dosage des triglycérides et du cholestérol (total,

HDL et LDL), en l'absence de dosage disponible dans les 5 années précédentes.

Le SAHOS ne s'accompagne généralement d'aucune perturbation spirométrique, ni d'anomalie gazométrique diurne, bien qu'une hypoxémie modérée et isolée soit parfois possible. Cependant, la présence d'une obésité associée au SAHOS peut être responsable d'un trouble ventilatoire restrictif. C'est la raison pour laquelle il est recommandé de proposer une exploration fonctionnelle respiratoire à tout patient SAHOS s'il est fumeur ou ex-fumeur et/ou si l'IMC est supérieur à 30 kg/m^2, et/ou s'il présente des symptômes respiratoires, notamment une dyspnée d'effort. La réalisation d'une gazométrie artérielle doit être proposée à tout patient SAHOS présentant une BPCO associée, même modérée, et/ou une obésité avec IMC supérieur à 35 kg/m^2 et/ou une SaO_2 d'éveil inférieure à 94 % et/ou un trouble ventilatoire restrictif (capacité pulmonaire totale < 85 %).

Bien que l'étiopathogénie du SAHOS soit directement liée à un obstacle au niveau des VAS, la réalisation d'examens d'imagerie des VAS est rarement nécessaire, en dehors du bilan préthérapeutique lorsqu'un traitement chirurgical ou par orthèse d'avancement mandibulaire est envisagé. On choisira alors d'effectuer plutôt une céphalométrie, la réalisation d'une imagerie par résonnance magnétique étant réservée à des solutions thérapeutiques chirurgicales spécifiques

Il existe plusieurs possibilités d'explorations nocturnes permettant de mettre en évidence les troubles respiratoires au cours du sommeil, dont il convient de connaître les indications respectives afin d'aboutir au diagnostic le plus rapidement possible tout en évitant la réalisation d'explorations inutiles ou redondantes.

L'analyse de la saturation transcutanée en oxygène (SpO_2) par oxymétrie au cours du sommeil aura pour but de rechercher la présence de désaturations en rapport avec la répétition des apnées et des hypopnées. En effet, chacun de ces événements respiratoires nocturnes s'accompagne d'une désaturation ponctuelle, isolée, rapide, avec retour au niveau de SpO_2 de base dès la reprise ventilatoire, de telle sorte que leur répétition au cours de la nuit se traduit généralement par des désaturations itératives et incessantes, de profondeur variable, mais avec un retour systématique à la ligne de base, celle-ci présentant un aspect relativement rectiligne sur l'ensemble de la nuit (Figure 8-2). Cependant, cette analyse ne peut être possible qu'à l'aide d'un oxymètre présentant une fréquence d'échantillonnage élevée (1 Hz) adaptée à une fenêtre de moyennage d'une durée maximale de 3-5 secondes.

Les intérêts de ce type d'exploration sont les suivants :

– il s'agit d'un examen de dépistage dont l'intérêt est essentiellement de pouvoir mettre en évidence un SAHOS sévère, plus

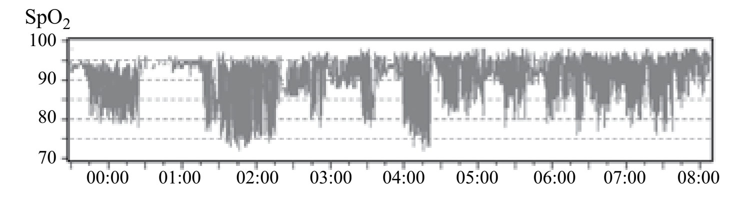


Figure 8-2 **Oxymétrie nocturne évocatrice d'un SAHOS sévère.**

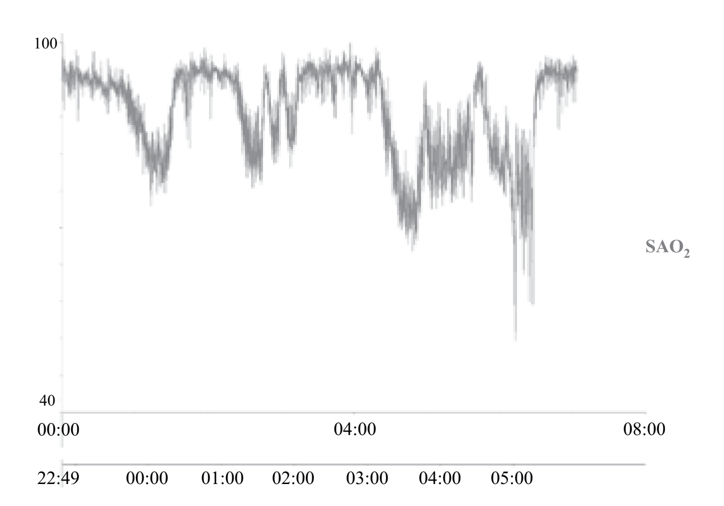


Figure 8-3 **Oxymétrie nocturne évocatrice d'un *overlap syndrome* associant des désaturations profondes et prolongées en rapport avec des phénomènes d'hypoventilation, et des désaturations brèves et de moindre amplitude en rapport avec la présence d'un SAHOS associé.**

particulièrement lors d'une hospitalisation à l'occasion d'une complication cardiovasculaire ou métabolique du SAHOS telle qu'un accident vasculaire cérébral ou une insuffisance coronarienne aiguë. Dans ces conditions, et malgré l'absence d'index d'apnées-hypopnées délivré par cet examen, il peut permettre la mise en route rapide d'un traitement par PPC ;

– l'oxymétrie nocturne permet aussi d'évoquer la présence d'un SAHOS chez un patient pris en charge pour une insuffisance respiratoire chronique telle qu'une BPCO ou un syndrome d'obésité-hypoventilation. L'association du SAHOS à l'une de ces pathologies se

traduit alors par la juxtaposition de baisses profondes et prolongées de la SpO_2 et de désaturations ponctuelles et itératives revenant à un niveau faible de SpO_2 de base, proche de 90 % (Figure 8-3). Cette association pourra avoir un intérêt sur le type de ventilation à mettre en place ;

– en revanche, un aspect normal, en l'absence de désaturations nocturnes, ne permet pas d'exclure la présence d'un SAHOS sous-jacent.

L'enregistrement polygraphique ventilatoire permet de faire le diagnostic précis de la pathologie respiratoire nocturne en cause par l'analyse simultanée de plusieurs signaux : le flux aérien naso-buccal à l'aide d'un capteur de débit ou de pression relié à une canule nasale, les ronflements grâce à un capteur de son généralement fixé sur la peau du cou, la SpO_2 à l'aide d'un capteur digital, et la position du corps par l'intermédiaire d'un capteur de position mis en place habituellement sur le sternum. Les mouvements thoraco-abdominaux sont enregistrés à l'aide de sangles de pléthysmographie d'inductance thoracique et abdominale permettant de distinguer l'origine obstructive (persistance de mouvements thoraco-abdominaux en opposition de phase au cours des arrêts respiratoires) ou l'origine centrale de ces événements respiratoires (disparition des mouvements thoraco-abdominaux) (Figure 8-4). Certaines apnées peuvent débuter comme un phénomène central, en l'absence de mouvements thoraco-abdominaux qui peuvent apparaître secondairement, en deuxième partie d'apnée. Elles sont alors qualifiées d'apnées mixtes. Une polygraphie ventilatoire est recommandée en première intention en cas de présomption clinique de SAHOS et en l'absence d'argument pour une autre pathologie du sommeil. En cas de résultat discordant, il est recommandé de réaliser une polysomnographie.

L'enregistrement polysomnographique (Figure 8-5) représente l'examen de référence dans la mesure où il associe à tous les capteurs précédents une analyse de la qualité du sommeil par un enregistrement simultané de l'électro-encéphalogramme, l'électromyogramme des muscles de la houppe du menton, et de l'électro-oculogramme. Cet enregistrement permet la réalisation d'un hypnogramme avec la quantification du temps passé dans chaque stade de sommeil et la détermination des micro-éveils.

Cet enregistrement peut être complété par la réalisation de tests diurnes explorant la capacité des patients à rester éveillé (tests de maintien de l'éveil), ou la sévérité de la somnolence diurne (tests itératifs de délai d'endormissement). Ce dernier test est particulièrement indiqué pour rechercher une cause neurologique d'hypersomnie diurne, et doit être réalisé systématiquement après un enregistrement polysomnographique afin de s'assurer de la bonne qualité du sommeil la veille de l'examen.

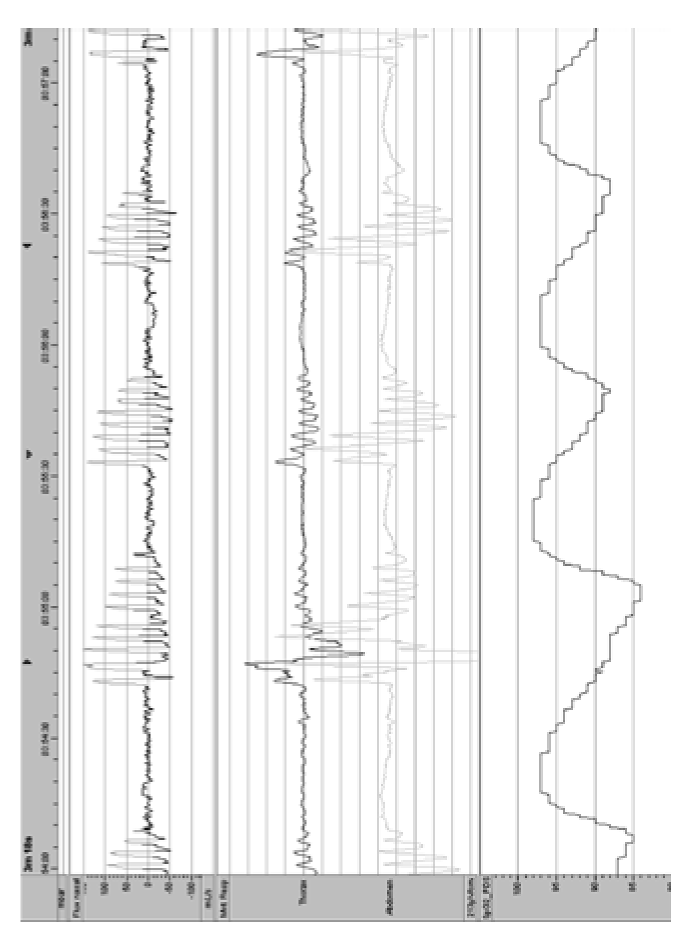


Figure 8-4 **Polygraphie ventilatoire associant l'enregistrement simultané du flux aérien (flux nasal), des mouvements thoraciques (thorax) et abdominaux (abdomen), ainsi que de la saturation en oxygène (SpO_2).**

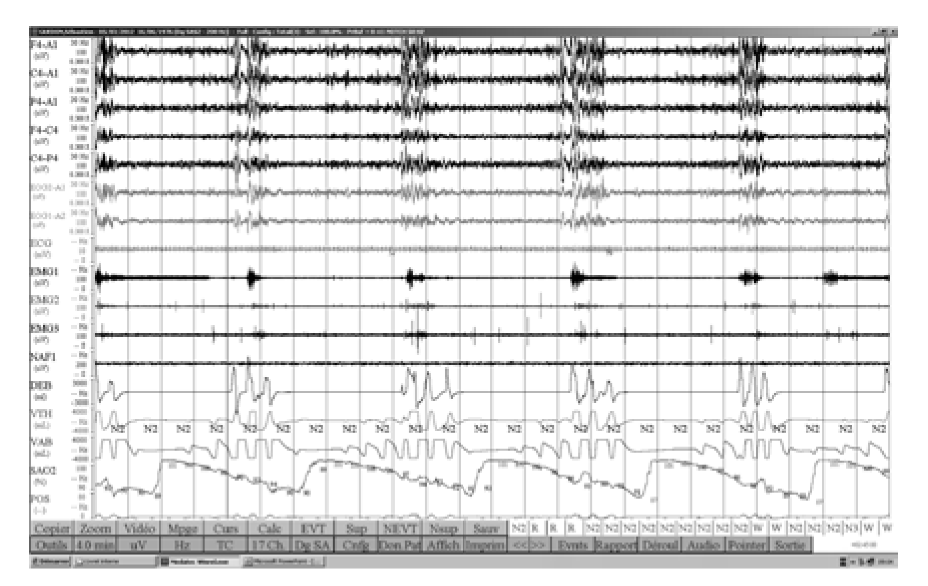


Figure 8-5 **Polysomnographie associant l'enregistrement simultané de l'EEG (4 premiers signaux), de l'EOG (signaux 5 et 6), de l'ECG (signal 7), de l'EMG des muscles mentonniers et des muscles péronniers (signaux 8, 9 et 10), du flux aérien buccal (NAF 1), du flux aérien nasal (DEB), des mouvements thoraciques (VTH) et abdominaux (VAB), ainsi que de la saturation en oxygène (SaO_2) et la position du corps (dernier signal).** La reprise ventilatoire, faisant suite à chacune des apnées illustrées par la disparition du flux aérien, s'accompagne d'un micro-éveil se traduisant par l'apparition de figures d'éveil sur l'EEG et d'une augmentation simultanée du tonus musculaire sur les voies d'EMG, dont la succession traduit une véritable fragmentation du sommeil.

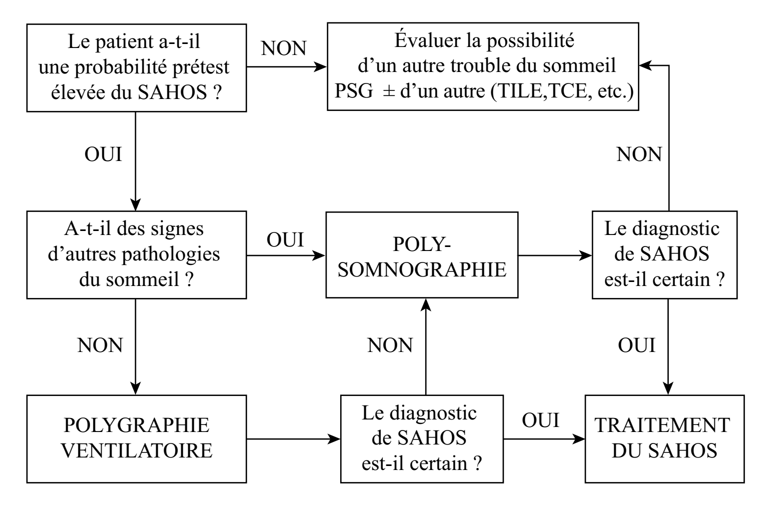


Figure 8-6 **Algorithme de prise en charge diagnostique et thérapeutique du SAHOS proposé dans le cadre des recommandations de la SPLF.**

La figure 8-6 illustre un algorithme de stratégie diagnostique proposé dans le cadre des recommandations de pratique clinique de la SPLF.

TRAITEMENT DU SAHOS

Mesures hygiéno-diététiques

Elles sont indispensables pour obtenir une amélioration des perturbations biologiques (perturbation du métabolisme glucidique, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie) habituellement associées au SAHOS et à la surcharge pondérale de ces patients.

Bien que l'amplitude de l'amélioration de l'IAH ne soit pas proportionnelle à l'importance de la perte de poids, seule une perte de poids suffisamment importante peut permettre un arrêt secondaire du traitement par PPC.

L'hygiène alimentaire peut être accompagnée d'une chirurgie bariatrique qui consiste en une réduction de la taille de l'estomac par gastrectomie partielle, ou qui court-circuite l'estomac par l'intermédiaire d'un *by-pass* gastrique. L'indication de la chirurgie bariatrique est réservée au traitement de l'obésité morbide dont l'IMC est supérieur à 40 kg/m^2.

Traitement du SAHOS positionnel

La majoration des troubles respiratoires au cours du sommeil en décubitus dorsal définit la présence d'un SAHOS positionnel avec, dans certains cas, la présence exclusive d'apnées et d'hypopnées dans cette position régressant totalement en décubitus latéral (syndrome positionnel pur).

Ces troubles respiratoires peuvent être accessibles à la mise en place d'une orthèse antidécubitus dorsal qui se présente sous la forme d'un coussin en mousse calibré sur mesure en fonction du poids et de la taille des patients, dont l'efficacité sur la régression de ces événements posturaux a été confirmé. Le rôle pathogénique spécifique de ces événements respiratoires nocturnes est en cours d'évaluation.

Orthèse d'avancée mandibulaire

Compte tenu des conséquences d'un rétrognatisme sur la réduction de la taille de la cavité oropharyngée et de la filière rétro basilinguale, il est possible de proposer une alternative thérapeutique au SAHOS sous la forme d'une orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) dont l'objectif est d'exercer une propulsion forcée de la mandibule pendant le sommeil, prenant appui sur les structures maxillaires. Alors que ce principe est connu depuis les années 1980, leur utilisation s'est vraiment développée au cours de la dernière décennie grâce à l'évolution technique ayant permis la mise au point d'OAM souples, confortables, moulées sur mesure, reposant sur les arcades dentaires supérieures et inférieures et dont les gouttières sont reliées l'une à l'autre par une biellette de taille variable permettant une avancée modulable en fonction de la tolérance et de l'efficacité sur la régression des troubles respiratoires au cours du sommeil.

Les recommandations de la SPLF insistent sur la nécessité de disposer d'au moins 8 dents par arcade dentaire pour assurer un ancrage suffisant de l'OAM, associé à un parodonte sain, en l'absence de dysfonction craniomandibulaire sévère.

En raison du risque d'effets secondaires à type de douleurs de l'articulation temporo-maxillaire, de déplacements dentaires, ou de modification de l'inclinaison des incisives, une surveillance régulière des patients sous OAM est nécessaire sur le plan stomatologique.

Si l'efficacité de ces OAM a tendance à être moins marquée et moins systématique qu'avec une PPC, il est intéressant de noter que celles-ci sont généralement mieux tolérées par les patients que la PPC, justifiant ainsi leur véritable rôle d'alternative thérapeutique

L'indication de ces OAM, ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché, repose avant tout sur l'utilisation en 2e intention, chez des patients ayant un IAH supérieur à 30/h, en cas d'intolérance vis-à-vis de la ventilation par PPC.

Traitement par pression positive continue

L'action de la ventilation en pression positive continue (PPC) sur l'obstruction des VAS responsable du SAHOS s'effectue par l'intermédiaire d'un phénomène d'attelle pneumatique sur les parois des VAS sous l'effet d'un débit d'air sous pression délivré par l'intermédiaire d'un masque nasal ou naso-buccal.

La ventilation en PPC peut être utilisée selon deux modes de fonctionnement, autopiloté ou constant. En mode autopiloté, le niveau de pression est autorisé à varier spontanément au cours du sommeil en fonction de la détection, par l'appareil de PPC, de signaux spécifiques provenant du patient, tels que la présence de ronflements, d'une réduction du débit aérien, ou un aspect en plateau du débit inspiratoire (phénomène de limitation de débit). Les variations du niveau de pression s'effectuent entre des bornes de pression supérieure (maximum 20 cmH_2O) et inférieure (minimum 4 cmH_2O), selon un algorithme propre à chaque appareil aboutissant à une cinétique de variation du niveau de pression différente d'un appareil à l'autre associée à des IAH résiduels différents mais dont la valeur reste habituellement inférieure à 15/h. Néanmoins, ces différences de fonctionnement peuvent représenter de véritables opportunités d'alternatives thérapeutiques en fonction de la tolérance des patients. Ce mode de fonctionnement autopiloté a l'avantage de permettre la mise en place rapide de la ventilation en PPC au domicile des patients sans nécessité de détermination d'un niveau de pression positive efficace. Il est plus particulièrement recommandé en cas de forte variabilité du niveau de pression au cours de la nuit, en particulier en fonction des stades de sommeil ou des changements de position du corps, ainsi qu'en cas de niveaux de pression élevés au cours de la nuit. Le deuxième mode de fonctionnement possible repose sur une ventilation en mode constant, dont la pression reste stable en permanence au cours de la nuit, à un niveau de pression positive efficace déterminé au préalable. La détermination de ce niveau de pression efficace nécessite une titration dont les modalités sont multiples :

– au cours d'un enregistrement polygraphique ou polysomnographique, par augmentation manuelle progressive du niveau de pression jusqu'à l'obtention d'une régression des apnées, des hypopnées et des ronflements (possibilité d'effectuer cette détermination en deuxième

partie d'un enregistrement polygraphique (nuit partagée ou *splitnight*), après une première partie diagnostique) ;

– détermination à partir d'une formule tenant compte de la circonférence du cou, de l'index de masse corporelle et de l'IAH ;

– détermination à l'aide d'une PPC autopilotée, reposant sur le niveau de pression au dessous duquel le patient a passé 95 % (P95 pour Autoset ResMed) ou 90 % (P90 pour PR1 Philips) de la nuit au cours de laquelle le patient a été ventilé. C'est cette dernière solution qui est actuellement la plus utilisée lorsque le choix d'une ventilation en mode constant a été retenu, avec la possibilité d'effectuer cette autotitration à domicile. Il n'existe actuellement aucune recommandation fiable concernant le nombre de nuits successives devant être pris en compte pour effectuer cette autotitration à domicile, mais les rares études qui se sont consacrées à ce sujet proposent de ne pas se limiter à une seule nuit de détermination.

Quel que soit le mode de ventilation utilisé, son efficacité devra être contrôlée par un suivi clinique régulier, en particulier au cours des 3 premiers mois de traitement qui conditionnent la qualité de l'observance ultérieure vis-à-vis de la PPC. Un nouvel enregistrement polysomnographique doit être réalisé en l'absence d'amélioration clinique suffisante. L'analyse des rapports délivrés par les appareils récents de PPC permet d'accéder à des informations importantes pour le suivi des patients, telles que le niveau de P90 ou de P95, l'observance et l'IAH résiduel sous PPC. La fiabilité de ce dernier semble confirmée par des études récentes, de telle sorte que lorsqu'il est retrouvé supérieur à 15/h sur ces rapports, un contrôle polysomnographique s'impose. En revanche, ces données doivent aussi être interprétées en fonction de la présence éventuelle de fuites au niveau du masque dont les rapports nous donnent une valeur quantifiable ainsi que leur concordance avec la récidive des troubles respiratoires nocturnes ou de hauts niveaux de pression.

La mise en place initiale de la ventilation s'effectue après vérification de la bonne perméabilité nasale, et l'utilisation d'un masque nasal est recommandée en première intention. La persistance ou l'apparition d'une obstruction nasale sous ventilation responsable de fuites buccales nécessite dans un premier temps la mise en place d'un humidificateur chauffant sur le circuit de ventilation, puis le remplacement du masque nasal par un masque naso-buccal si nécessaire. L'humidification chauffante permet aussi de lutter contre les phénomènes de rhinite ou de sécheresse naso-pharyngée liés à la ventilation. De même, une éducation thérapeutique doit précéder la mise en place de ces appareils afin d'apporter toute information concernant la pathologie et les comorbidités associées au SAHOS, ainsi que

concernant les effets secondaires indésirables liés à la ventilation, et ce pour rendre les patients autonomes vis-à-vis de l'utilisation de leur PPC et tenter d'éviter ou de traiter précocement toute complication ou inconfort pouvant réduire l'observance vis-à-vis de la PPC.

Le remboursement à 65 % de l'appareil de PPC par la Sécurité sociale est conditionné par la présence d'un IAH initial supérieur à 30/h. En cas d'IAH inférieur à 30/h, il est nécessaire de prouver, par un enregistrement polysomnographique, que l'index de micro-éveils est supérieur à 10/h de sommeil. La présence d'une hypersomnie diurne sévère, en particulier chez des sujets à risque tels que les chauffeurs routiers, ou d'une comorbidité cardiovasculaire importante doivent aussi être prises en compte en cas d'IAH inférieur à 30/h pour permettre la mise en place de la PPC. En revanche, l'utilisation d'une auto-PPC, dans le cadre d'une autotitration ou en mode autopiloté au long cours doit être effectuée avec précaution en cas d'association du SAHOS avec une BPCO ou un syndrome d'obésité hypoventilation, en raison du risque de persistance de phénomènes d'hypoventilation nocturne non accessibles à la ventilation autopilotée. De même, la présence d'une insuffisance cardiaque associée à une réduction importante de la fraction d'éjection du ventricule gauche représente une contre indication à l'utilisation des appareils autopilotés compte tenu du risque d'aggravation hémodynamique potentielle liée à la montée excessive du niveau de pression engendrée par la présence d'apnées centrales.

L'efficacité de la PPC sur la régression des troubles respiratoires nocturnes va se traduire, dès la première nuit de ventilation, par la régression de la polyurie nocturne et des ronflements, ainsi que l'impression d'être mieux reposé le matin au réveil. L'efficacité au long cours s'apprécie sur la régression de l'hypersomnie diurne qui s'accompagne d'une reprise de l'activité quotidienne sociale, et sur la régression des comorbidités cardiovasculaires, de manière d'autant plus marquée que l'observance vis-à-vis de la PPC est importante.

Traitement chirurgical ORL

Le traitement chirurgical ORL doit être réservé à des indications précises, en fonction de la gravité du SAHOS et de l'efficacité de la PPC, ou encore de sa tolérance. L'uvulopalatopharyngoplastie qui consiste en une réduction du voile du palais, chirurgicale ou par laser, associée à une ablation des amygdales et une remise en tension des parois latérales du pharynx, est réservée au traitement du ronflement associé ou non à un SAHOS minime à modéré. De même, la radiofréquence vélaire ne doit être proposée qu'en termes de traitement du ronflement chez les

patients ne présentant pas de surcharge pondérale. La chirurgie nasale, à type de turbinectomie (cautérisation des cornets) ou de septoplastie nasale, n'a d'intérêt que dans le cadre d'une obstruction nasale pouvant gêner la qualité ou la tolérance de la ventilation par PPC.

Seule la chirurgie d'avancée maxillo-mandibulaire présente un intérêt significatif dans le traitement du SAHOS sévère, en cas d'inefficacité ou d'intolérance vis-à-vis de la PPC. Elle n'est réalisée que par quelques équipes spécialisées, après sélection rigoureuse des patients.

SYNDROME D'APNÉES-HYPOPNÉES CENTRALES (SAHCS) AU COURS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Il s'agit d'une affection témoignant de la sévérité de la pathologie cardiaque sous-jacente, associée à une réduction significative de la fraction d'éjection du ventricule gauche. Elle se présente sous la forme d'une respiration périodique encore appelée respiration de Cheyne-Stokes (36 à 57 % des cas). Le SAHCS est caractérisé par l'absence de mouvement thoraco-abdominaux au cours des troubles respiratoires nocturnes (*voir* Figure 8-4) qui prennent un caractère répétitif, caractérisé par la succession de phases d'hyperventilation d'amplitude croissante jusqu'à un maximum, puis de réduction progressive de la ventilation pour se terminer par une brève apnée centrale. La répétition régulière de ces anomalies associées à une durée identique des apnées centrales se traduit, sur le tracé d'oxymétrie nocturne, par des désaturations identiques et incessantes tout au long de la nuit donnant l'aspect d'un bandeau régulier du fait du retour systématique de chacune des désaturations à la ligne de base, et de la même amplitude de désaturation pour chacun des épisodes.

La respiration périodique de Cheyne-Stokes impose une réévaluation du traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque qui peut, à lui seul, faire disparaître cette anomalie. Le recours à une ventilation non invasive de type servo-assistée (ASV) peut être nécessaire, et s'accompagne d'une amélioration des performances du ventricule gauche. Ce mode de ventilation ASV permet, à partir d'un niveau de pression positive expiratoire généralement faible (5 cmH_2O par défaut), d'appliquer une aide inspiratoire variable dont l'amplitude est en permanence ajustée au cours de la nuit. Ceci est possible à partir d'un calcul initial de la ventilation cible du patient par l'appareil, puis d'une analyse en

continu de la ventilation du patient permettant une élévation de l'aide inspiratoire lorsque la ventilation chute en dessous de la ventilation cible, ou d'une réduction de l'aide inspiratoire lors du retour à la ventilation cible. Cette technique spécifique de ventilation s'accompagne d'une réduction significative de l'index d'apnées hypopnées sous ASV par rapport aux autres thérapeutiques potentielles telles que l'oxygénothérapie, la ventilation en deux niveaux de pression et la PPC.

TROUBLES RESPIRATOIRES NOCTURNES AU COURS DE LA BRONCHO-PNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE

Ils sont dominés par la présence de désaturations nocturnes pouvant être en rapport avec des phénomènes d'hypoventilation alvéolaire ou la présence d'un SAHOS associé.

Les phénomènes d'hypoventilation alvéolaire sont liés à une réduction du tonus musculaire au cours du sommeil, associés à une altération de la réponse ventilatoire à l'hypoxie et à l'hypercapnie, et à une aggravation des inégalités de rapport ventilation/perfusion au cours du sommeil. Leur importance est directement liée à la sévérité de l'hypoxie et de l'hypercapnie diurne, et s'accompagne de complications cardiovasculaires plus marquées telles que la survenue de troubles du rythme cardiaque, et le développement d'une hypertension artérielle pulmonaire. Cette hypoventilation alvéolaire nocturne se présente sous la forme de désaturations nocturnes prolongées, plus marquées lors des phases de sommeil paradoxal, dont le traitement consiste en une oxygénothérapie de longue durée, 16 à 18 h/24h. Son indication porte avant tout sur la présence d'une hypoxémie diurne avec une PaO_2 inférieure ou égale à 55 mmHg. L'indication de cette oxygénothérapie peut être élargie à une PaO_2 inférieure à 60 mmHg en présence de ces désaturations nocturnes.

L'association d'une BPCO et d'un SAHOS est appelée *overlap syndrome,* ou encore syndrome de recouvrement. Elle concerne environ 15 à 20 % des BPCO, et se traduit par des désaturations nocturnes itératives et incessantes de type apnéique s'aggravant lors des phases de sommeil paradoxal pendant lesquelles le niveau de saturation ne revient plus au niveau de base initial, en rapport avec l'importance des phénomènes d'hypoventilation (*voir* Figure 8-3). Son traitement doit comporter, dans un premier temps, une tentative de mise en place d'une PPC, éventuellement

associée à une oxygénothérapie en cas de persistance d'un niveau de saturation en oxygène bas au cours de la nuit. Un traitement par ventilation en double niveau de pression ne doit être envisagé qu'après un premier traitement par PPC, en cas de persistance d'une hypercapnie diurne, ou plus particulièrement lorsque les patients sont pris en charge au moment d'une décompensation ou d'une exacerbation respiratoire.

SYNDROME OBÉSITÉ-HYPOVENTILATION (SOH)

La description du syndrome obésité-hypoventilation (SOH) est abordée dans un chapitre spécifique, traitant plus particulièrement des affections respiratoires restrictives, avec les déformations thoraciques et les affections neuromusculaires. Les anomalies respiratoires nocturnes mises en évidence dans le cadre de cette affection concernent avant tout la présence de désaturations nocturnes (Figure 8-7), en rapport avec des phénomènes d'hypoventilation secondaires à l'augmentation du travail respiratoire engendré par la charge élastique appliquée sur le système respiratoire, associée à une réduction de la compliance de la paroi thoracique sous l'effet de l'obésité. Il s'y associe, de façon moins marquée, une réduction des performances des muscles respiratoires en rapport avec la dégradation des conditions dans lesquelles fonctionnent ces muscles, et plus particulièrement le diaphragme refoulé par la masse abdominale. Un dysfonctionnement des centres respiratoires avec une réduction de la réponse ventilatoire au CO_2 a été démontré

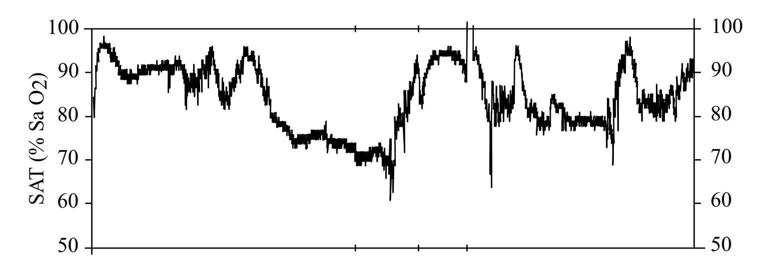


Figure 8-7 **Oxymétrie nocturne évocatrice d'hypoventilation nocturne chez un patient porteur d'un syndrome d'obésité-hypoventilation.**

favorisant ainsi la survenue de l'hypercapnie. L'association d'un SOH à un SAHOS est très fréquente, en rapport avec le retentissement de cette obésité sur les résistances des voies aériennes supérieures, et peut atteindre 80 % des patients porteurs de syndrome obésité-hypoventilation. Cette association est illustrée par la présence simultanée de désaturations itératives et incessantes tout au long de la nuit en rapport avec les pauses respiratoires, auxquelles se surajoutent les phénomènes d'hypoventilation alvéolaire précédemment décrits. Le traitement instrumental de cette pathologie peut se résumer comme suit :

– intérêt d'une première tentative de traitement par PPC en préconisant, si possible, la réalisation d'une titration manuelle permettant de déterminer le niveau de pression positive efficace, l'utilisation d'une auto-PPC dans cette indication n'ayant pas été validée ;

– la persistance de désaturations en rapport avec des phénomènes d'hypoventilation, en particulier lors du sommeil paradoxal, ainsi que la persistance d'une hypercapnie diurne, justifient le passage vers une ventilation en double niveau de pression. L'utilisation de cette ventilation doit être monitorée à long terme par contrôle d'oxymétrie nocturne couplée à une gazométrie diurne. La réalisation d'une polysomnographie peut être requise en cas d'amélioration clinique insuffisante afin de vérifier l'absence d'asynchronie ou de fragmentation du sommeil ;

– il est possible de passer d'une ventilation en double niveau de pression à une PPC après amélioration des gaz du sang diurnes, avec régression de l'hypercapnie.

POUR EN SAVOIR PLUS

DAUVILLIERS Y, ARNULF I, D'ORTHO MP et al. Quelle évaluation préthérapeutique d'un patient avec SAHOS nouvellement diagnostiqué ? Rev Mal Respir, 2010, *27* : S124-S136.

ESCOURROU P, MESLIER N, RAFFESTIN B et al. Quelle approche clinique et quelle procédure diagnostique pour le SAHOS ? Rev Mal Respir, 2010, *27* : S115-S123.

MORGENTHALER TI, AURORA RN, BROWN T et al. Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome : an update for 2007. An American Academy of Sleep Medicine Report. Sleep, 2008, *31* : 141-147.

PORTIER F, ORVOEN-FRIJA E, CHAVAILLON JM et al. Traitement du SAHOS par ventilation en pression positive continue. Rev Mal Respir, 2010, *27* : S137-S145.

WEITZENBLUM E, CHAOUAT A, KESSLER R, CANUET M, HIRSCHI S. « L'overlap syndrome » : association de broncho-pneumopathie chronique obstructive et de syndrome d'apnées obstructives du sommeil. Rev Mal Respir, 2010 ; *27* : 329-340.

WEITZENBLUM E, KESSLER R, CANUET M, CHAOUAT A. Syndrome obésité-hypoventilation. Rev Mal Respir, 2008, *25* : 391-403.

Chapitre 9

Pathologie tumorale

CANCER BRONCHIQUE PRIMITIF

J. Trédaniel

ÉPIDÉMIOLOGIE DU CANCER BRONCHIQUE

Le cancer du poumon occupe la première place des causes de mortalité par cancer en France, en Europe et, plus généralement, à l'échelle internationale, du moins chez l'homme. En France, ce sont 39 500 nouveaux cas qui étaient attendus en 2011 faisant du cancer bronchique le 4e cancer en termes d'incidence (derrière les cancers de la prostate, du sein et du côlon-rectum). La mortalité projetée pour 2011 était de 29 100 décès attendus mettant le cancer bronchique à la première place de la mortalité par cancer en France, loin devant le cancer du côlon-rectum (17 500 décès attendus). Il s'agit encore d'une maladie majoritairement masculine (70 % des cas incidents et 72 % des décès surviennent chez des hommes). Exprimée en taux standardisés (seule à même de permettre des comparaisons d'un pays à un autre ou d'une période à une autre), la mortalité diminue chez l'homme (– 1,7 % par an entre 2000 et 2005) alors qu'elle continue à augmenter chez la femme (+ 3,5 % par an entre 1980 et 2005 et même + 4,2 % entre 2000 et 2005).

La consommation de tabac est le principal facteur de risque de cancer du poumon. La mortalité par cancer bronchique est le reflet du tabagisme des 20 à 30 années précédentes (et, a contrario, le tabagisme actuel permet de prédire la mortalité par cancer bronchique des 20 à 30 années qui viennent). Il n'y a pas de seuil en deçà duquel le tabagisme serait sans risque (et le tabagisme passif est un facteur cancérigène reconnu). Le risque est directement fonction de la quantité consommée qui l'augmente de façon linéaire, et surtout de la durée du tabagisme qui l'augmente de façon exponentielle. Parallèlement, les causes professionnelles,

au premier rang desquelles l'amiante (qui potentialise le risque du tabagisme), sont encore trop souvent méconnues en France ; lorsqu'une cause professionnelle est suspectée, elle doit faire l'objet d'une déclaration pour reconnaissance en maladie professionnelle (donnant droit à indemnité).

DÉPISTAGE

Une étude américaine (*national lung cancer screening trial*) comparant, chez des sujets de 55 à 75 ans ayant fumé 30 paquets-années et dont le tabagisme est encore actif ou a cessé dans les 15 dernières années, un dépistage par radiographie de thorax ou par scanner spiralé faiblement irradiant (*low dose*) a montré, dans le groupe scanner, non seulement une réduction de la mortalité spécifique (par cancer bronchique) de 20 %, mais également de la mortalité globale de 6,7 %. Ces conclusions très favorables ne doivent pas faire oublier que, plus que le dépistage, c'est la prévention par la lutte antitabagique qui importe.

DONNÉES HISTOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES

Le diagnostic de certitude repose sur les données anatomopathologiques. Les tumeurs sont réparties selon la classification 2004 de l'OMS, précisée en 2011 (classification IASLC/ATS/ERS) pour les adénocarcinomes (Tableau 9-I). Les prélèvements à visée histologique doivent être préférés à l'analyse cytologique. Une analyse histochimique peut aider à la précision du diagnostic dans les formes peu différenciées.

Les cancers bronchiques sont répartis en :

– carcinomes à petites cellules (15 à 20 % des cancers) ; ils expriment les marqueurs neuro-endocrines (CD56, synaptophysine et chromogranine) ainsi que le TTF1 dans près de 90 % des cas ;

– carcinomes non à petites cellules (80 à 85 %), eux-mêmes répartis en carcinomes épidermoïdes (marqués par CK5-6, p63), adénocarcinomes (aujourd'hui les plus fréquents et marqués dans 80 % des cas par TTF1 mais aussi la cytokératine 7 et la mucine) et carcinomes à grandes cellules. Les adénocarcinomes sans composante invasive (ex-carcinomes bronchiolo-alvéolaires) doivent désormais être qualifiés de carcinomes in situ.

Chez tout patient présentant un cancer non à petites cellules et non épidermoïde, localement avancé ou métastatique, du matériel tumoral doit être envoyé à la plateforme de biologie moléculaire pour, au minimum, recherche de la mutation du gène *EGFR*. L'individualisation rapide de nouvelles mutations susceptibles de diriger la croissance

Tableau 9-I **Classification histologique des carcinomes broncho-pulmonaires.**

Carcinomes épidermoïdes • Lésions pré-invasives : dysplasie et carcinomes in situ • Papillaire • À cellules claires • À petites cellules • Basaloïde
Adénocarcinomes • Lésions pré-invasives : – hyperplasie adénomateuse atypique – adénocarcinome in situ (ex-carcinome bronchiolo-alvéolaire) • Adénocarcinomes avec invasion minime (tumeur ≤ 3 cm, à prédominance lépidique – tapissant de proche en proche les parois alvéolaires mais sans les franchir –, avec invasion ≤ 5 mm) • Adénocarcinome invasif : – prédominance lépidique – prédominance acineuse – prédominance papillaire – prédominance micropapillaire – prédominance solide C'est le type histologique prédominant qui doit apparaître sur le compte-rendu puisque la majorité des adénocarcinomes associent plusieurs sous-types microscopiques.
Carcinomes à grandes cellules • Carcinome neuro-endocrine à grandes cellules • Carcinome neuro-endocrine à grandes cellules composite • Carcinome basaloïde • Carcinome lymphoepithelioma-*like* • Carcinome à cellules claires • Carcinome à grandes cellules rhabdoïde
Carcinomes à petites cellules • Carcinome à petites cellules composite (comportant un contingent non à petites cellules)
Tumeurs rares • Carcinomes adénosquameux (épidermoïde + adénocarcinome) • Carcinomes sarcomatoïdes • Tumeurs carcinoïdes (typiques et atypiques) • Tumeurs de type glandes salivaires

tumorale, comme récemment la translocation EML4-ALK, augmentent le nombre des analyses nécessaires qui permettront de cibler le traitement sur l'anomalie en cause et nécessitent des prélèvements de grande taille. D'autres altération moléculaires ont déjà été décrites telles que le réarrangement de ROS1 ou la mutation des gènes *KRAS, BRAF, PIK3CA, KER2* qui sont accessibles à un traitement ciblé.

CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES ET BILAN INITIAL

Le bilan d'un cancer du poumon doit être réalisé dans les meilleurs délais. L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans. Tout signe respiratoire ou extra-thoracique inexpliqué chez un fumeur ou un ex-fumeur doit faire évoquer un cancer bronchique.

• Les signes cliniques les plus fréquents sont :

– des symptômes d'atteinte bronchique, récents ou récemment modifiés (toux, dyspnée, hémoptysie) ;

– des symptômes d'envahissement locorégional (syndrome cave supérieur, dysphonie, syndrome de Pancoast-Tobias) ;

– un syndrome paranéoplasique (hippocratisme digital et arthralgies, hyponatrémie, syndrome neurologique inexpliqué, dermatopolymyosite, etc.) ;

– des symptômes en rapport avec des métastases déjà présentes (les sièges les plus fréquents étant la plèvre, le poumon controlatéral, le cerveau, le squelette, le foie et les glandes surrénales) ;

– une altération de l'état général avec parfois une fébricule ;

– une maladie thromboembolique.

• L'imagerie doit être réalisée dans les meilleurs délais et comprend :

– une radiographie de thorax (face et profil) ; normale, elle n'élimine pas le diagnostic ;

– un scanner thoracique avec injection de produit de contraste, réalisation de coupes abdominales supérieures et lecture en fenêtres osseuses. Il doit être réalisé avant toute bronchoscopie souple, qu'il guide. Normal, il n'élimine pas non plus le diagnostic.

• Du matériel tumoral permettant l'analyse microscopique peut être obtenu par :

– bronchoscopie souple, surtout dans le cas d'une tumeur centrale. Si la tumeur est visible, 3 à 5 biopsies doivent être effectuées accompagnées d'un brossage, d'un lavage et d'une aspiration. Dans les cas où la bronchoscopie n'a pas été réalisée à visée diagnostique (tumeur périphérique), elle reste néanmoins indispensable à la recherche d'autres lésions endobronchiques radio-occultes si un traitement à visée curative est envisagé ;

– ponction-biopsie par voie transpariétale, le plus souvent sous contrôle tomodensitométrique. Le malade doit être prévenu des risques de pneumothorax (ne nécessitant que rarement un drainage) et d'hémoptysie ;

– l'obtention du diagnostic par voie chirurgicale doit être limitée au maximum en dehors des cas où, chez un patient opérable, le même geste permet à la fois le diagnostic (par examen extemporané) et le traitement ;

– le diagnostic est parfois obtenu par prélèvement sur un site métastatique, surtout s'il semble unique (notamment hépatique ou surrénalien) ou ganglionnaire (sus-claviculaire) ;

– l'analyse cytologique des expectorations n'est pas indiquée.

• Les marqueurs tumoraux sériques n'ont pas d'intérêt dans le diagnostic et ne doivent pas être dosés.

BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE

Bilan préthérapeutique d'un cancer non à petites cellules

Il est fonction des constatations initiales.

Tumeur potentiellement accessible à un traitement locorégional

Toute tumeur localisée au thorax est en situation potentiellement curable, que ce soit par chirurgie ou par association chimio-radiothérapie.

Le bilan est double.

• **Évaluation anatomique :** elle vise à établir la classification TNM (Tableaux 9-II et 9-III) :

– l'évaluation du T repose sur le scanner et la bronchoscopie souple ;

– le scanner thoracique est, à lui seul, insuffisant pour évaluer l'atteinte ganglionnaire médiastinale (N). Une scintigraphie au 18-FDG, couplée à un scanner (TEP-scanner), est recommandée ; le cas échéant, elle guide la définition des champs d'irradiation. De plus, en l'absence d'atteinte ganglionnaire massive (« bulky N2 »), il est cependant conseillé d'obtenir une preuve microscopique en cas d'hypermétabolisme ganglionnaire du fait du risque élevé de faux positifs du TEP-scanner et parce que cela change la stratégie thérapeutique. Celle-ci est également recommandée même si le TEP-scanner est négatif mais que la tumeur est centrale ou de faible activité métabolique, qu'il y a un doute sur un envahissement hilaire ou des ganglions supérieurs à 16 mm de petit axe au scanner. L'abord des ganglions médiastinaux peut se faire soit par médiastinoscopie cervicale (qui reste l'examen de référence), soit, de plus en plus souvent, par des techniques peu invasives percutanées (ponction sous scanner) ou endoscopiques (transbronchiques : EBUS, ou transœsophagiennes : EUS) ; elles n'ont cependant de valeur que positives ;

– le bilan à distance doit exclure la présence de métastases ce qui autorise le traitement locorégional. Il comprend : une imagerie cérébrale systématique (scanner avec injection de produit de contraste ou IRM si celle-ci n'est pas possible) ; le TEP-scanner permet l'exploration extracérébrale. La scintigraphie osseuse et l'échographie sus-mésocolique

Tableau 9-II **Classification TNM.**

T – Tumeur primitive

Tx : la tumeur ne peut être évaluée ou est démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation par des examens endoscopiques ou d'imagerie.

T0 : pas d'évidence de tumeur primitive.

Tis : carcinome in situ.

T1 : tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronche lobaire (c'est-à-dire pas d'extension dans la bronche souche).
- T1a : tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension.
- T1b : tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension.

T2 : tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes* :
– atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène ;
– invasion de la plèvre viscérale ;
– présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilaire sans atteindre l'ensemble du poumon.
- T2a : tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension.
- T2b : tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension.

T3 : tumeur de plus de 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris la tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pleurale ou pariétale ou le péricarde ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une atélectasie ou à une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe.

T4 : tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, grands vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint.

N – Ganglions lymphatiques régionaux

Nx : les ganglions ne peuvent pas être évalués.

N0 : pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale.

N1 : métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux, y compris par envahissement direct.

N2 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carinaires.

N3 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sous-claviculaires ipsilatéraux ou controlatéraux.

Tableau 9-II *(suite)*.

M – Métastase à distance Mx : les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées. M0 : absence de métastase à distance. M1 : métastase à distance. • M1a : nodule(s) tumoral distinct dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin. • M1b : métastase à distance, extrathoracique.

* Les tumeurs avec ces caractéristiques sont classées T2a si leur dimension est de 5 cm ou moins.

Tableau 9-III **Classification par stades.**

Cancer occulte	Tx	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a, b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stade IIIB	T4	N2	M
	Tout T	N3	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1a, b

n'ont plus lieu d'être demandées. Tout site hypermétabolique apparemment unique doit être ponctionné pour confirmation histologique ; un épanchement pleural doit être ponctionné ; si la cytologie est négative à deux reprises et que la tumeur est opérable, l'intervention doit débuter par une thoracoscopie afin d'éliminer une carcinose pleurale.

• Bilan fonctionnel : le bilan préthérapeutique évalue la fonction respiratoire et le risque cardiovasculaire. Une évaluation gériatrique doit être effectuée chez les sujets âgés.

Tumeur non accessible à un traitement locorégional

Ni l'imagerie cérébrale ni le TEP-scanner ne sont recommandés de façon systématique. Les examens demandés sont fonction de la localisation tumorale et de leur incidence thérapeutique.

Bilan préthérapeutique d'un cancer à petites cellules

C'est la même classification TNM que pour les cancers non à petites cellules qui doit être employée et les principes du bilan sont identiques, sauf pour la vérification histologique des ganglions médiastinaux qui n'est pas indispensable car ne changeant habituellement pas la stratégie thérapeutique. Toutefois, à visée pragmatique (indication ou non de la radiothérapie), l'usage reste de séparer les tumeurs apparemment localisées au thorax (qui peuvent être incluses dans un champ d'irradiation) des cancers d'emblée disséminés (environ deux tiers des cas). Dans le cas des cancers apparemment localisés au thorax, le TEP-scanner est utile pour vérifier l'absence de localisation à distance et il aide à définir les champs d'irradiation. Tout site métastatique unique doit être confirmé histologiquement. L'exploration systématique de la moelle osseuse (myélogramme ou biopsie ostéo-médullaire) n'est pas indiquée.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Stratégie thérapeutique des cancers non à petites cellules

Le traitement ne peut être envisagé qu'après obtention de la preuve microscopique et du typage histologique du cancer. La décision repose sur la prise en compte de l'état général du patient (âge physiologique, degré d'amaigrissement, indice d'activité), du bilan d'extension et du bilan fonctionnel. Elle doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avant d'être proposée au malade.

Les tumeurs de stades I à III, localisées au thorax, peuvent être guéries par le traitement, que celui-ci soit chirurgical ou médical par association de la radio- et de la chimiothérapie. Pour tous ces patients, l'obtention d'un sevrage tabagique définitif est un objectif impératif.

Tumeur de stades I ou II, anatomiquement et fonctionnellement opérable

La lobectomie, associée à un curage ganglionnaire médiastinal, est l'intervention de référence. L'abord par thoracoscopie vidéo-assistée, qui semble confirmer une efficacité identique à celle de la « chirurgie

ouverte » pour une moindre morbidité, prend une importance croissante. Les interventions d'épargne tissulaire (segmentectomie, résection en coin ou *wedge*) font l'objet d'études afin de préciser leur rôle pour le traitement des tumeurs de stade IA.

Chez les patients ayant une tumeur de stade I (N0) et présentant une contre-indication à la chirurgie (ou qui la refusent), outre la radiothérapie conventionnelle aidée de toutes ses améliorations techniques (programmation tridimensionnelle, asservissement respiratoire), deux options possibles sont la radiothérapie stéréotaxique (*stereotactic body radiation therapy* [SBRT]) ou la destruction tumorale par radiofréquence sous contrôle tomodensitométrique (*radiofrequency ablation* [RFA]).

Un consensus se dégage pour que les tumeurs de plus de 4 cm de grand axe et/ou qui s'associent à une atteinte ganglionnaire N1 bénéficient d'une chimiothérapie adjuvante. Le schéma le plus validé associe le cisplatine et la vinorelbine (Navelbine®) pour 4 cycles qui doivent être débutés dans les deux premiers mois post-opératoires. Une option possible est de délivrer la chimiothérapie en induction préopératoire (chimiothérapie néo-adjuvante). Une chimiothérapie peut être discutée en RCP quand la tumeur mesure moins de 4 cm mais présente des facteurs histologiques de mauvais pronostic (envahissement de la plèvre viscérale, envahissement vasculaire ou lymphatique, index mitotique élevé).

Il n'y a pas d'indication dans les stades I (N0) et II (N1) à faire une irradiation médiastinale post-opératoire. Celle-ci ne se discute, sur la paroi, que dans les stades IIB lorsqu'il y a une atteinte pariétale (T3N0).

Tumeur de stade III

• Certains stades III sont accessibles à la chirurgie : il s'agit des cancers pour lesquels le diagnostic d'atteinte ganglionnaire N2 est porté soit rétrospectivement à l'analyse histologique du curage ganglionnaire systématique sur la pièce opératoire, soit par le chirurgien en peropératoire. Dans tous ces cas, la chimiothérapie adjuvante, comme définie précédemment, s'impose. Il n'y a pas de consensus sur l'intérêt d'une radiothérapie médiastinale adjuvante.

• En cas d'atteinte ganglionnaire médiastinale sur plusieurs étages et/ou massive (« bulky N2 » ou N3), la chirurgie est formellement contre-indiquée. Le traitement repose sur une association de chimio-radiothérapie concomitante.

• Dans certains cas, T1-3, N2, avec atteinte d'un seul relais ganglionnaire, reconnue en cours de bilan, l'indication thérapeutique doit être impérativement portée en RCP. Deux options sont possibles : soit exérèse chirurgicale, soit traitement médical seul par association chimio-radiothérapie concomitante. Si une chirurgie est envisagée, elle doit être précédée d'une chimiothérapie d'induction et ne se conçoit que si le

traitement médical a obtenu une réponse ganglionnaire (*downstaging*) et si le geste opératoire est une lobectomie à l'exclusion d'une pneumonectomie ; les constatations histologiques sur la pièce opératoire guideront ensuite la décision d'une éventuelle chimiothérapie adjuvante.

Tumeur de stade IV, métastatique

Le choix du traitement repose sur l'histologie ainsi que sur les éventuelles anomalies reconnues en biologie moléculaire (portant aujourd'hui sur l'EGFR, prochainement un nombre croissant de mutations), l'indice d'activité du malade et ses éventuelles comorbidités. La séparation des cancers en épidermoïdes versus non épidermoïdes est devenue un élément important du choix thérapeutique.

• **Traitement de première ligne**

– Dans le cas particulier des patients dont la tumeur porte une mutation de l'EGFR, il est admis de débuter le traitement par un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase du récepteur (erlotinib ou géfitinib). Toutefois, celui-ci ne doit être proposé qu'aux patients chez qui la preuve de la mutation est faite à l'exclusion de critères cliniques prédictifs de celle-ci (sujet d'origine asiatique, sexe féminin, histologie glandulaire et, surtout, statut non fumeur du malade).

– Il est probable que, dans un avenir proche, le champ des thérapies ciblées spécifiques d'une mutation initiatrice de l'oncogenèse s'étendra progressivement selon le concept de l'addiction oncogénique qui rend une tumeur préférentiellement dépendante d'un événement spécifique. La présence d'un réarrangement EML4-ALK, prédisant une sensibilité au crizotinib, sera sans doute l'un des premiers. D'autre part, plusieurs biomarqueurs sont évalués pour leur rôle pronostique et/ou prédictif de la réponse ou de la résistance à tel ou tel traitement : ainsi le niveau d'expression par la tumeur d'ERCC1 (*excision repair cross-complementing 1*) ou de RRM1 (*ribonucleotide reductase 1*) semble prédictif de la réponse respective aux sels de platine et à la gemcitabine.

– Dans la majorité des cas, le traitement repose sur une chimiothérapie conventionnelle sous la forme d'un doublet à base de platine. La durée du traitement d'induction est de 4 à 6 cycles, sans dépasser 6 cycles.

– Le cisplatine doit, en l'absence de contre-indication (insuffisance rénale ou cardiaque, neuropathie pré-existante, trouble de l'audition), être préféré au carboplatine.

– Le médicament associé au sel de platine est choisi parmi les molécules dites de 3e génération : vinorelbine (Navelbine®), gemcitabine (Gemzar®), pémétrexed (Alimta®), docétaxel (Taxotère®), paclitaxel (Taxol®). Cependant, le pémétrexed n'a pas l'AMM pour le traitement des tumeurs épidermoïdes.

– En cas de tumeur non épidermoïde, chez les malades en bon état général et n'ayant pas de contre-indication (parmi lesquelles un antécédent d'hémoptysie, une présentation cavitaire du cancer, une tumeur englobant les gros vaisseaux), le bévacizumab (Avastin®, anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF) peut être ajouté au traitement mais n'a démontré d'effet sur la survie qu'en association avec le doublet paclitaxel-carboplatine.

– À l'issue du traitement d'induction, chez les patients en bon état général et dont la tumeur est stable ou en réponse, un traitement de maintenance sans sel de platine, soit avec le médicament déjà associé au platine pendant l'induction (maintenance dite « de continuation » ou maintenance vraie), soit avec un autre médicament (switch maintenance) peut être discuter. Le traitement de maintenance est alors poursuivi jusqu'à apparition d'une toxicité rédhibitoire ou progression de la maladie.

– Les sujets âgés bénéficient d'un schéma associant le carboplatine et le paclitaxel. L'âge, en lui-même, n'est pas une contre-indication au traitement.

– Les malades en mauvais état général peuvent recevoir une monothérapie ou être orientés vers des soins de confort (*best supportive care* [BSC]).

• **Traitement de deuxième ligne et au-delà**

Les progrès des traitements font qu'un nombre croissant de patients survivent plusieurs années. Les médicaments sont alors prescrits en monothérapie. Le docétaxel et le pémétrexed (dont l'indication reste limitée aux cancers non épidermoïdes) disposent d'une autorisation de mise sur le marché en deuxième ligne. L'augmentation de la durée de vie de nombreux malades fait qu'ils se voient ensuite prescrire une ou plusieurs lignes supplémentaires, en l'absence d'essais disponibles et donc en dehors du cadre de la médecine fondée sur les preuves (*evidence-based medicine*). Seul l'erlotinib peut être utilisé sans limite chez les patients ayant reçu au moins une ligne de chimiothérapie, que l'EGFR soit muté ou non ; le géfitinib n'a également pas de limite de prescription dans le temps, mais il est réservé aux patients EGFR muté.

Stratégie thérapeutique des cancers à petites cellules

Tumeur apparemment localisée au thorax

– Ces malades sont en situation potentiellement curatrice ; le cas échéant, le sevrage tabagique doit être obtenu.

– L'exérèse chirurgicale ne peut être exceptionnellement proposée qu'aux patients ayant une tumeur T1N0M0 et doit être suivie d'une chimiothérapie adjuvante ainsi que d'une irradiation prophylactique cérébrale (IPC).

– Dans la majorité des cas, le traitement repose sur une association concomitante de chimio-radiothérapie.

– Le doublet cisplatine et étoposide (VP16) est le plus utilisé.

– L'irradiation doit être délivrée le plus précocement possible après le début du traitement et réalisée sans interruption.

– La dose minimale est de 45 Gy. Les techniques modernes permettent de délivrer 60 à 70 Gy.

Tumeur métastatique

– Le traitement repose sur la chimiothérapie seule.

– Le doublet cisplatine et étoposide (VP16) est le plus utilisé.

– Chez les patients répondeurs ou stables, un maximum de 6 cures peut être délivré. Il n'y a pas d'indication à un traitement de maintenance.

– En l'absence de situation d'urgence, l'irradiation cérébrale en cas de localisation encéphalique doit être délivrée après la fin du programme de chimiothérapie.

– Aucune thérapie ciblée n'est actuellement validée pour les traitement des cancers à petites cellules.

Irradiation prophylactique cérébrale

Les patients en réponse au traitement d'induction, quel que soit le stade de la maladie, doivent se voir proposer une IPC à l'issue de celui-ci. La dose standard est de 25 Gy (délivrés en 10 fractions de 2,5 Gy). L'IPC réduit l'incidence des localisations secondaires cérébrales et se voit capable de prolonger la survie (y compris celle des patients métastatiques).

Traitement de deuxième ligne

Les patients en bon état général doivent se voir proposer un traitement de seconde ligne. Le choix de celui-ci est fonction de la réponse au traitement d'induction et surtout du délai qui sépare la fin du traitement d'induction de la rechute. Schématiquement, en cas de rechute tardive (> 3 à 6 mois) il est licite de réessayer la combinaison initiale (en remplaçant le cisplatine par le carboplatine pour prévenir les risques de néphropathie et neuropathie chimio-induites). En cas de rechute précoce ou de maladie réfractaire au traitement initial, seul le topotécan (par voie veineuse ou orale) a montré une supériorité par rapport au seul traitement de confort.

POUR EN SAVOIR PLUS

Cancer du poumon, bilan initial. Collection « Recommandations et référentiels », Paris, INCA, 2011.

Crino L, Weder W, Van Meerbeeck J, Felip E ; on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Early stage and locally advanced (non-metastatic)

non-small-cell lung cancer : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2010, *21* (Suppl. 5) : v103-v115.
D'Addario G, Frûh M, Reck M et al. Metastatic non-small-cell lung cancer : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2010, *21* (Suppl. 5) : v116-v119.
Goldstraw P, Ball D, Jett JR et al. Non-small-cell lung cancer. Lancet, 2011, 378 : 1727-1740.
Recommandations professionnelles, Cancer du poumon non à petites cellules. Prise en charge thérapeutique du cancer du poumon non à petites cellules. Collection « Recommandations et référentiels ». Paris, INCA, 2010.
Recommandations professionnelles, Cancer du poumon non à petites cellules, Formes localisées non opérables, localement avancées et métastatiques. Collection « Recommandations et référentiels ». Paris, INCA, 2010.
Sorensen M, Pijls-Johannesma M, Felip E ; on behalf of the ESMO guidelines working group. Small-cell lung cancer : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2010, *21* (Suppl. 5) : v120-v125.
Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/European respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol, 2011, *6* : 244-285.
Van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruysscher DK. Small-cell lung cancer. Lancet, 2011, *378* : 1741-1755.

CANCERS SECONDAIRES OU MÉTASTASES PULMONAIRES

J. Trédaniel

Les poumons, qui reçoivent l'ensemble du flux veineux de l'organisme, jouent un rôle de filtre. À ce titre, ils sont un des sites privilégiés de développement des localisations tumorales secondaires.

PRÉSENTATION CLINIQUE

Les métastases pulmonaires sont régulièrement asymptomatiques, y compris lorsqu'elles sont nombreuses comme dans les aspects en « lâcher de ballons ».

La lymphangite ou la miliaire carcinomateuse peuvent s'accompagner de dyspnée. Les métastases endobronchiques peuvent emprunter

la symptomatologie d'une tumeur primitive (hémoptysie, *wheezing*, toux, dyspnée).

ASPECTS RADIOGRAPHIQUES

Les métastases peuvent se présenter sous diverses formes radiologiques qui co-existent fréquemment chez un même patient.

Nodules pulmonaires

Il s'agit d'opacités arrondies de diamètre maximal inférieur à 3 cm, à contours lisses et réguliers, habituellement bilatéraux, périphériques et sous-pleuraux, prédominant dans les deux tiers inférieurs des poumons. La présence d'images multiples réalise l'aspect en lâcher de ballons. Parfois, les métastases sont calcifiées (ostéosarcome…), excavées (cancers ORL, du col utérin…) ou donnent un halo en verre dépoli (choriocarcinome…).

Lymphangite carcinomateuse

Il s'agit d'un infiltrat réticulaire ou réticulonodulaire se traduisant sur les coupes TDM par un épaississement péribronchovasculaire, souvent parsemé de renflements micronodulaires caractéristiques et associé à des lignes septales lisses ou nodulaires.

Embolie tumorale

Ces embolies sont en général peu symptomatiques et impossibles à différencier des emboles cruoriques. Elles ne doivent pas être confondues avec l'extension endovasculaire par contiguïté d'une tumeur de proximité.

Métastases endobronchiques

Elles sont radiologiquement impossibles à différencier d'une tumeur primitive.

Localisations pleurales

Ce sont les plus fréquentes des tumeurs pleurales. Elles se traduisent par un épanchement pleural ou des localisations nodulaires le long de la surface (ou dans les scissures) pleurale. Les deux aspects sont souvent associés.

Adénopathies médiastinales métastatiques

Elles sont rares dans le contexte des néoplasies extrathoraciques.

Tableau 9-IV **Apport de l'histologie au diagnostic de cancer à point de départ inconnu (d'après Pavlidis et Fizazi, 2009).**

Type tumoral	Marqueur
Carcinome	Cytokératine, EMA
Lymphome	CLA, EMA (±)
Sarcome	Vimentine, desmine, facteur VIII
Mélanome	S-100, HMB-45, vimentine, NSE
Tumeur neuro-endocrine	CD56, chromogranine, synaptophysine, cytokératine, EMA
Tumeur germinale	Cytokératine, EMA, HCG, AFP
Cancer de la prostate	PSA, cytokératine, EMA
Cancer du sein	Cytokératine, EMA, ER, PR
Cancer de la thyroïde	Thyroglobuline, cytokératine, EMA, calcitonine
Organe d'origine	**Marquage par les cytokératines**
Cancer colique	CK7–/CK 20+
Cancer bronchique	CK7+/CK20–
Cancer du sein	CK7+/CK20–
Cancer de la prostate	CK7–/CK20–

EMA : *epithelial membrane antigen* ; CLA : *common leukocyte antigen* ; NSE : *neuron specific enolase* ; HCG : *human chorionic gonadothropin* ; AFP : *alfa foeto-protein* ; PSA : *prostate specific antigen* ; ER : *estrogen receptor* ; PR : *progesterone receptor.*

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Le bilan diagnostique impose une confirmation anatomo-pathologique et peut faire appel aux mêmes examens que ceux employés pour le diagnostic des tumeurs bronchiques primitives (bronchoscopie souple, ponction transpariétale sous contrôle tomodensitométrique).

Lorsque le cancer primitif est inconnu, le diagnostic peut être orienté vers un site particulier par les données histologiques et les marquages immunohistochimiques (Tableau 9-IV).

TRAITEMENT

Il est essentiellement fonction du cancer primitif. Se discutent parfois des gestes locaux (talcage d'un épanchement pleural ; désobstruction sur localisation endobronchique), voire l'exérèse chirurgicale. Dans ce cadre, cette exérèse se fera en épargnant le plus possible de parenchyme pulmonaire.

Dans tous les cas, les décisions thérapeutiques doivent être prises dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire de cancérologie.

POUR EN SAVOIR PLUS

Beigelman-Aubry C, Fitsiori A, Claude-Desroches M. Métastases intrathoraciques. EMC, Radiologie et imagerie médicale : cardiovasculaire-thoracique-cervicale. Paris, Elsevier-Masson, 2010 : 32-461-A-410.
Pavlidis N, Fizazi K. Carcinoma of unknown primary (CUP). Crit Rev Oncol Hematol, 2009, *69* : 271-278.

PATHOLOGIE DU MÉDIASTIN

C. Gauvain, P. Créquit et C. Chouaid

RAPPEL ANATOMIQUE DU MÉDIASTIN

Le médiastin est délimité par le défilé cervico-thoracique en haut, le diaphragme en bas, le plastron sterno-costal en avant, et le rachis et latéralement les plèvres médiastinales droite et gauche en arrière.

Le médiastin est un espace étroit contenant des artères, des veines, des voies lymphatiques, des nerfs, la trachée, les bronches et l'œsophage. Son étroitesse explique la survenue des syndromes compressifs.

Le médiastin est divisé en trois étages (supérieur, moyen et inférieur) et trois régions (antérieure, moyenne et postérieure) définissant neuf quadrants. L'étage moyen a pour limite supérieure la ligne horizontale passant par la crosse de l'aorte et pour limite inférieure la ligne horizontale passant par les veines pulmonaires. Le médiastin moyen est la région contenant l'axe trachéobronchique (Figure 9-1).

SIGNES CLINIQUES ÉVOCATEURS D'UNE PATHOLOGIE MÉDIASTINALE

– Toux, *wheezing*, dyspnée.

– Syndrome cave supérieur : turgescence jugulaire bilatérale, circulation veineuse collatérale, œdème en pèlerine avec comblement des creux sus-claviculaires, cyanose et œdème du visage, céphalées. Pour mémoire, la prise en charge symptomatique en plus du traitement étiologique consiste en une corticothérapie, une anticoagulation efficace et la discussion de la pose d'une prothèse endovasculaire.

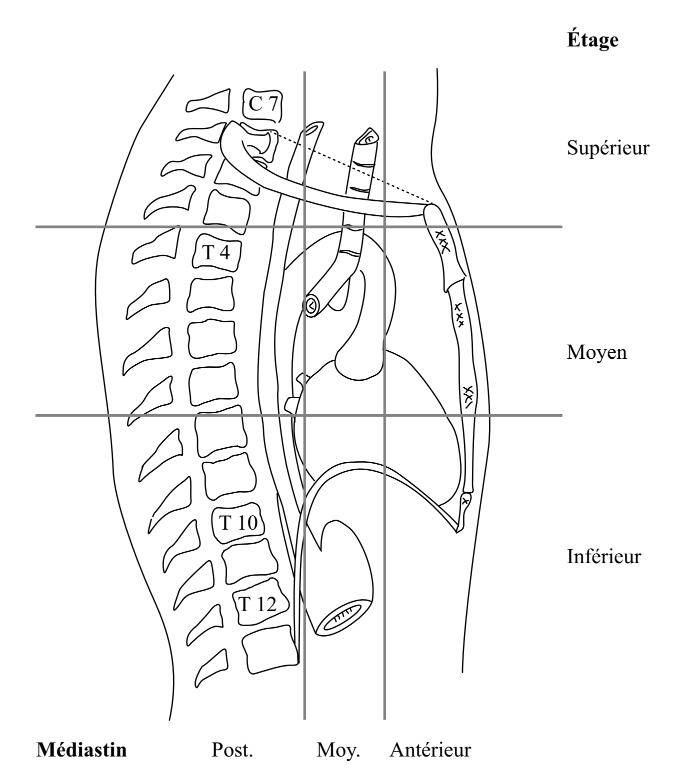


Figure 9-1 **Rappel anatomique du médiastin.**

– Syndrome de Claude-Bernard-Horner par compression des voies nerveuses sympathiques : ptosis, myosis et énophtalmie.

– Hoquet par irritation du nerf phrénique.

– Dysphonie avec voie bitonale par atteinte du nerf récurrent gauche passant sous la crosse de l'aorte.

– Dysphagie.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Imagerie médicale

– La radiographie de thorax : elle montre en général une opacité à limite nette, convexe vers le poumon, se raccordant en pente douce avec

le médiastin, à limite interne non visible et de même tonalité que le médiastin.

– Le scanner thoracique doit être réalisé avec injection de produit de contraste. Il est essentiel au diagnostic, affirme la localisation de l'opacité médiastinale et détermine sa densité (tissulaire, graisseuse ou liquidienne).

– L'IRM thoracique a un intérêt surtout pour le médiastin postérieur.

– Le TEP-scanner évalue le caractère hypermétabolique des lésions et aide à la démarche diagnostique.

Examens permettant l'obtention d'une histologie (ou d'une cytologie)

– Les échographies-endoscopies bronchique ou œsophagienne analysent les loges ganglionnaires et permettent de réaliser des cyto-aspirations.

– La médiastinoscopie chirurgicale, sous anesthésie générale, permet l'obtention de prélèvements de taille importante.

– La ponction transpariétale à l'aiguille est intéressante pour les lésions du médiastin antérieur et postérieur.

– L'exérèse chirurgicale est possible en cas de tumeur bien limitée.

ÉTIOLOGIES DES MASSES DU MÉDIASTIN

Opacité du médiastin antérieur

Médiastin antérieur et supérieur

Le goitre plongeant est une tumeur habituellement bénigne développée à partir des lobes thyroïdiens traversant le défilé cervico-thoracique et refoulant, voire très rarement comprimant la trachée.

Le bilan biologique à réaliser est le suivant : TSH, T3, T4, bilan phosphocalcique.

Sur le scanner, la tumeur est en contiguïté avec la thyroïde et de même densité que les gros vaisseaux. La bronchoscopie est systématique afin d'évaluer l'importance de la déviation trachéale et le degré de compression. En cas d'hyperthyroïdie, un traitement par antithyroïdiens de synthèse doit être débuté avant toute chirurgie.

Médiastin antérieur et moyen

• **Les tumeurs thymiques**

Elles sont classées en trois catégories.

– Tumeurs épithéliales du thymus : thymomes lympho-épithéliaux (première cause de tumeur thymique associée dans environ 50 % des

cas à un syndrome paranéoplasique ou à une maladie auto-immune dont la plus fréquente est la myasthénie. Le dosage des anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine est positif. La résection chirurgicale complète est le traitement de référence. En cas d'impossibilité, elle peut être précédée d'une chimiothérapie néo-adjuvante et associée à la radiothérapie. Les récidives sont le plus souvent tardives (en moyenne 6 ans après le diagnostic initial) ; carcinomes thymiques (tumeurs rares avec au diagnostic un envahissement des organes adjacents dans 70 % des cas et des métastases dans 30 % des cas). Le traitement repose sur une association chirurgie et radio-chimiothérapie. La médiane de survie est de 24 mois.

– Lymphomes thymiques.

– Kystes et tumeurs bénignes thymiques : les kystes se rencontrent essentiellement chez l'adulte de plus de 50 ans. Ils sont le plus souvent asymptomatiques et découverts de manière fortuite. Sur le scanner, il s'agit d'une masse homogène, mesurant parfois plus de 10 cm de densité liquidienne. La résection chirurgicale complète est recommandée afin d'éviter les récidives.

• **Tératomes et tumeurs germinales**

– Tératomes : il s'agit de tumeurs germinales en règle générale bénignes bien que certaines formes peuvent dégénérer. La fréquence est identique dans les deux sexes, avec une découverte souvent à l'adolescence sur une radiographie de thorax systématique. La résection chirurgicale est le traitement de choix afin d'éviter les complications locales et le développement d'un contingent malin.

– Tumeurs germinales séminomateuses : touchent en général les hommes jeunes ; les douleurs thoraciques sont presque toujours présentes, les signes généraux à type de fièvre, d'altération de l'état général et d'amaigrissement sont inconstants (3 à 40 % des cas) ; un syndrome cave supérieur révèle parfois la maladie (10 à 20 % des cas). Il s'agit de tumeurs volumineuses (8-12 cm), de densité tissulaire, avec des zones de nécrose centrale de forme irrégulière bosselée ou ovoïde. Le traitement de référence était une chirurgie d'exérèse suivie de radiothérapie. Toutefois, la prise en charge actuelle est une chimiothérapie puis une chirurgie associée éventuellement à une radiothérapie adjuvante.

– Tumeurs germinales « non séminomateuses » : elles regroupent les carcinomes embryonnaires, les tumeurs vitellines et les choriocarcinomes. Il existe une élévation de l'alpha-fœtoprotéine dans les tumeurs vitellines et de la bêta-HCG dans les choriocarcinomes.

Le traitement repose sur la chimiothérapie à base de platine (bléomycine, étoposide et cisplatine) suivie d'une résection chirurgicale du résidu tumoral. La survie à 5 ans est de 45 %.

Médiastin antérieur et inférieur

– Kystes pleuro-péricardiques : tumeurs liquidiennes asymptomatiques le plus souvent situées dans l'angle cardiophrénique droit dans 70 à 80 % des cas. Ils peuvent être responsables d'hémorragie mais ne dégénèrent jamais.

– Hernie de la fente de Larrey : hernie de l'épiploon dans le médiastin antéro-inférieur en arrière de la xiphoïde le plus souvent asymptomatique.

Opacité du médiastin moyen

• **Adénopathies médiastinales**

Elles représentent 30 % des opacités médiastinales.

– Tumorales : cancers broncho-pulmonaires, lymphomes (Hodgkin ou non), leucémies lymphoïdes chroniques, cancers extrathoraciques (ORL, œsophage, rein).

– Non tumorales : sarcoïdose, tuberculose, pneumoconiose (silicose et bérylliose), infections parenchymateuses chroniques, histoplasmose.

– Autre : insuffisance cardiaque gauche.

• **Kystes bronchogéniques**

Il s'agit d'une malformation embryonnaire bénigne responsable d'un bourgeonnement bronchique ectopique de densité hydrique au scanner, surtout à la jonction trachéobronchique. Le diamètre moyen est d'environ 5 cm. Quinze pour cent sont asymptomatiques. Ils peuvent n'être découverts qu'à l'âge adulte et révélés par une infection ou une hémoptysie. Leur dégénérescence est exceptionnelle et leur disparition spontanée possible après expulsion de leur contenu. L'exérèse chirurgicale est la règle même s'ils sont asymptomatiques.

• **Hernie hiatale**

Opacités du médiastin postérieur

• **Tumeurs dites « neurogènes »**

Elles représentent près de 20 % des opacités du médiastin postérieur. Elles sont asymptomatiques dans deux tiers des cas mais sont parfois révélées par une compression médullaire.

Il faut penser à réaliser une artériographie médullaire en pré-opératoire afin de repérer l'artère d'Adamkiewicz et de doser les catécholamines sanguines et urinaires (adrénaline et noradrénaline) ainsi que les métabolites urinaires (métanéphrine, normétanéphrine).

• **Tumeurs des enveloppes nerveuses (70 % des cas)**

– Schwannomes bénins : le plus fréquent chez l'adulte.

– Neurofibrome isolé ou neurofibromatose : penser à rechercher des anomalies cutanées évocatrices de la maladie de Von Recklinghausen.

– Sarcomes neurogéniques.
– Schwannomes malins.
• Tumeurs du système nerveux autonome
– Neuroblastomes.
– Ganglioneuromes.
– Ganglioneuroblastomes.

RÉCAPITULATIF

Médiastin	Antérieur	Moyen	Postérieur
Supérieur	Goitre plongeant	– Adénopathies médiastinales tumorales : - cancers broncho-pulmonaires - lymphomes - leucémies lymphoïdes chroniques - cancers extrathoraciques – Adénopathies médiastinales non tumorales : - sarcoïdose - tuberculose - pneumoconiose - histoplasmose. – Autre : insuffisance cardiaque gauche – Kystes bronchogéniques	– Schwannomes bénins – Neuro-fibrome isolé ou neuro-fibromatose – Sarcomes neurogéniques – Schwannomes malins – Neuro-blastome – Ganglio-neuromes – Ganglioneuro-blastomes
Moyen	– Thymomes lympho-épithéliaux – Carcinomes thymiques – Lymphomes thymiques – Kystes thymiques – Tératomes – Tumeur germinale séminomateuse – Tumeur germinale non séminomateuse		
Inférieur	– Kystes pleuro-péricardiques – Hernie de la fente de Larrey		

POUR EN SAVOIR PLUS

AUBIER M, CRESTANI B, FOURNIER M, MAL H. Traité de pneumologie, 2e éd. Paris, Flammarion Médecine-Science, 2002
RAYNAUD C, CRESTANI B, DEBRAY MP. Pathologie tumorale médiastinale : démarche diagnostique et thérapeutique. EMC. Paris, Elsevier-Masson, 2006 : 6-0720.
BRUNE J, LOIRE R, REVEL D. Diagnostic topographique des tumeurs du médiastin et conduite à tenir. EMC, Pneumologie. Paris, Elsevier-Masson, 1994 : 6-090-C-30.

NODULE PULMONAIRE

G. Rousseau-Bussac et C. Chouaid

DÉFINITION

Le nodule pulmonaire est une opacité radiologique, intraparenchymateuse, ronde, bien définie, inférieure ou égale à 3 cm, souvent asymptomatique. On parle de micronodule jusqu'à 8-10 mm.

Il est exploré de manière précise par le scanner en coupes fines avec injection. Pour le suivi, l'injection d'iode n'est pas nécessaire. La mesure automatisée du volume du nodule est plus fiable que la mesure du diamètre dans le suivi radiologique. On peut alors estimer un temps de dédoublement qui, s'il est inférieur à 400 jours, est évocateur de pathologie néoplasique.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Causes bénignes

La répartition des causes bénignes a été étudiée dans de grandes séries prospectives. Elle se décompose en :

– 25 % de granulomes aspécifiques ;

– 15 % de granulomes infectieux (tuberculose, coccidioïdomycose, histoplasmose, cryptococcose et aspergillome) ;

– 15 % d'hamartochondromes ;

– 45 % de lésions non spécifiques, fibrose, abcès pulmonaire, pneumonie nodulaire, atélectasie par enroulement, kyste bronchogénique, infarctus pulmonaire, hémorragie focale, hémangiome et malformation artério-veineuse.

Causes malignes

Il s'agit avant tout de cancer broncho-pulmonaire primitif : adénocarcinome (47 %), épidermoïde (22 %), indifférencié (7 %), à petites cellules (4 %) ou bronchiolo-alvéolaire (4 %), mais aussi de métastase solitaire (8 %), plus rarement de carcinome à grandes cellules, de tumeurs carcinoïdes, de lymphomes pulmonaires, de carcinomes adénoïdes kystiques ou de tératomes.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE (Figure 9-2)

Il s'agit d'évaluer la probabilité prétest de malignité du nodule. Cette probabilité de malignité augmente avec l'âge, le tabagisme, un antécédent de cancer extrathoracique dans les 5 ans, une exposition à l'amiante, la taille du nodule, son aspect spiculé et sa localisation dans les lobes supérieurs. Des scores ont été proposés dans la littérature pour mieux appréhender cette probabilité.

La deuxième étape consiste à avoir une notion de l'évolutivité du nodule en récupérant des clichés antérieurs. Une lésion qui ne s'est pas

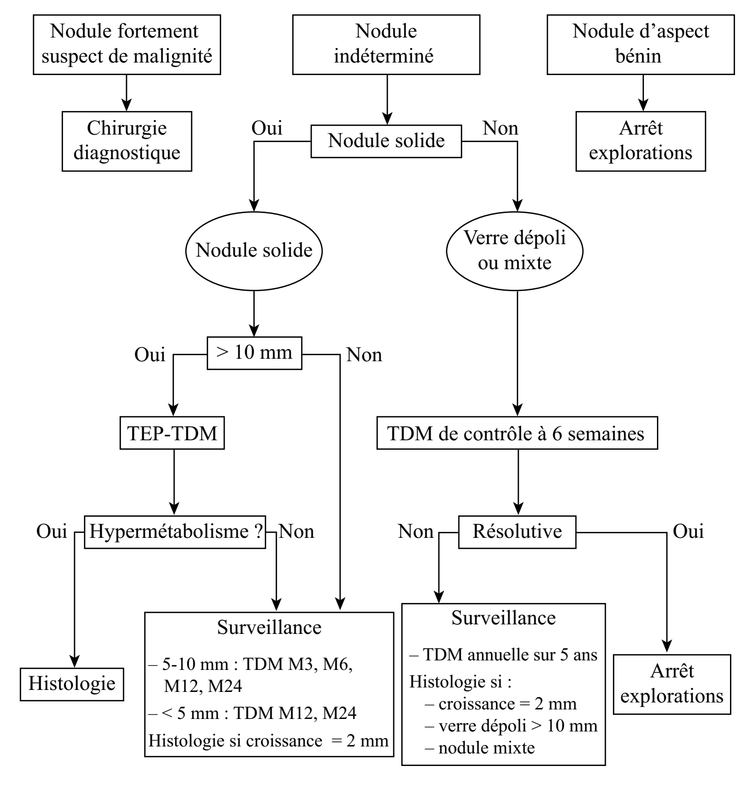


Figure 9-2 **Proposition d'algorithme pour la conduite à tenir devant un nodule isolé (d'après l'INCA, 2012).**

modifiée depuis 2 ans (4 ans pour les nodules en verre dépoli) ne nécessite pas de surveillance.

Les éléments radiologiques en faveur d'une lésion bénigne sont des calcifications centrales, diffuses, en *pop-corn* ou bien une densité graisseuse évoquant un hamartochondrome. De même, l'absence de prise de contraste du nodule est un argument fort en faveur d'une origine bénigne avec une valeur prédictive négative de 95 %. Les éléments en faveur d'une lésion maligne sont la taille du nodule, l'aspect spiculé, la cavitation à paroi épaisse et irrégulière et une convergence vasculaire.

Le TEP (imagerie isotopique au glucose marqué qui met en évidence les lésions hypermétaboliques par accumulation du traceur) couplé au scanner est recommandé si le nodule fait plus de 8-10 mm et n'est pas constitué de verre dépoli pur. Pour des nodules plus petits les faux positifs et faux négatifs sont nombreux (faux négatifs du TEP : adénocarcinome in situ ou micro-invasif, tumeurs carcinoïdes et adénocarcinome mucineux ; faux positifs : infections mycotiques, tuberculose, nodule rhumatoïde et sarcoïdose). La sensibilité du TEP est de 80 à 100 % et sa spécificité de 40 à 100 % selon les études.

La fibroscopie bronchique est peu contributive en cas de nodule périphérique, mais garde son intérêt en cas de bronchogramme aérien ou couplée à l'endoscopie virtuelle, l'écho-endoscopie radiale ou le guidage électromagnétique, encore en cours d'évaluation.

La ponction sous scanner à l'aiguille a une sensibilité qui dépend de la taille du nodule, de la taille de l'aiguille, du nombre de passages et de la présence du cytologiste ; cet acte se complique dans 25 % des cas de pneumothorax nécessitant un drainage dans 5 % des cas, plus rarement d'hémoptysie et d'embolie gazeuse (< 1 %).

En l'absence de diagnostic histologique, la vidéo-thoracoscopie peut se discuter d'emblée pour les nodules sous-pleuraux à fort risque de malignité. La thoracotomie exploratrice permettra l'accès aux autres nodules. Dans ces derniers cas, en l'absence de diagnostic histologique avant l'intervention chirurgicale, l'examen extemporané déterminera la suite de l'intervention : exérèse simple en cas de bénignité ou intervention comportant une résection carcinologique avec curage ganglionnaire en cas de malignité.

De nombreux algorithmes décisionnels ont été proposés dans la littérature et nous avons choisis la conduite à tenir proposée par l'INCA (*voir* Figure 9-2) et la plus récente proposition de la Fleishner Society pour les nodules en verre dépoli (Tableau 9-V).

Tableau 9-V **Recommandations de la Fleischner Society pour la prise en charge des nodules en verre dépoli (janvier 2013).**

Nombre	Type de nodule	Recommandations	Remarques
Unique	v dépoli pur - ≤ 5 mm - > 5 mm	- Pas de suivi - TDM à 3 mois et si persistance suivi/3 ans	- Interprétation TEP ?
	En partie solide - Part. solide < 5 mm - Part. solide ≥ 5 mm	TDM à 3 mois et si persistance : - TDM/an/3 ans - histologie	- TEP si > 10 mm
Multiple	v dépoli pur ≤ 5 mm	TDM à 2 et 4 ans	Autres étiologies
	V dépoli pur > 5mm Ou Sans lésion dominante	TDM à 3 mois et si persistance, TDM/an/3 ans	Interprétation TEP ?
	Lésion solide dominante	TDM à 3 mois et si persistance, histologie	Résection atypique ?

TRAITEMENT

La résection chirurgicale reste le traitement de référence si la fonction respiratoire le permet, après accord du patient, en cas de forte probabilité de nodule malin ou en cas d'histologie maligne confirmée.

La radiothérapie stéréotaxique ou la radiofréquence sont des alternatives en cas de contre-indication à la chirurgie, après l'obtention d'un diagnostic histologique.

Le nodule solitaire dont l'analyse histologique révèle un carcinome à petites cellules doit être réséqué de manière anatomique et, si le terrain le permet, le patient recevra une chimiothérapie adjuvante.

NODULES MULTIPLES

Pour les nodules multiples, le diagnostic de malignité le plus fréquent est la maladie métastatique et pour les causes bénignes, des infections ou des granulomatoses inflammatoires.

Les cancers les plus souvent en cause sont les sarcomes (42 %), le cancer du côlon (14 %), le cancer du sein (9 %), le cancer du rein (8 %), les tumeurs germinales (7 %), le mélanome (6 %) et les cancers de la tête et du cou (5 %).

Les métastasectomies chirurgicales ne seront considérées qu'en cas d'absence d'évolutivité extrathoracique du cancer.

POUR EN SAVOIR PLUS

Cancer du poumon, Bilan initial. Collection « Recommandations et référentiels ». Paris, INCA, juin 2011.

MacMahon H, Austin JH, Herold CJ et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans : a statement from the Fleischner Society. Radiology, 2005, *237* : 395-400.

Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT : a statement from the Fleischner Society. Radiology, 2013, *266* : 304-317.

Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC. Pulmonary nodules : when is it lung cancer? ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2nd ed. Chest, 2007, *132* : 94S-107S.

http://www.medhyg.ch/scoredoc/scores_diagnostiques/pneumologie/cancer_pulmonaire/score_de_malignite_du_nodule_pulmonaire_gurney

http://www.medhyg.ch/scoredoc/scores_diagnostiques/pneumologie/cancer_pulmonaire/score_de_malignite_du_nodule_pulmonaire_gould

TUMEURS PLEURALES

I. Monnet et G. Mangiapan

Les épanchements pleuraux malins sont dus soit à une tumeur primitive de la plèvre (mésothéliome), soit, le plus souvent, à une extension pleurale secondaire à une tumeur pulmonaire ou extrathoracique. Cependant, tous les épanchements pleuraux dans un contexte néoplasique ne sont pas malins : dans 50 % des cas, il s'agit d'un épanchement paratumoral, réactionnel à une obstruction bronchique, une embolie pulmonaire, une atteinte ganglionnaire ou un syndrome cave supérieur, iatrogène (radiothérapie, chimiothérapie), ou par diminution de la pression oncotique due à la dénutrition. La présentation clinique est celle d'un épanchement pleural exsudatif, le plus souvent sero-hématique. La majorité des pleurésies tumorales est symptomatique ; par

ailleurs, les épanchements massifs sont le plus souvent malins. Les tumeurs pleurales sont la première cause de pleurésie en climat froid après 40 ans.

PRÉSENTATION CLINIQUE

Elle est non spécifique et peut comporter dyspnée, toux parfois positionnelle ou douloureuse, et douleur thoracique avec ou sans signes généraux (asthénie anorexie perte de poids). L'interrogatoire doit rechercher systématiquement un antécédent de cancer, une exposition à l'amiante, et chiffrer le tabagisme. L'examen clinique retrouve un syndrome pleural unilatéral et recherche systématiquement des adénopathies périphériques, une lésion mammaire, une masse abdominale, une masse de la paroi thoracique. Cependant, 25 % des patients sont asymptomatiques, l'épanchement pleural est alors découvert lors d'un cliché thoracique fait lors de la surveillance du cancer primitif ou d'une exposition à l'amiante.

DIAGNOSTIC

Radiographie thoracique

Elle montre une opacité dense homogène à limite supérieure concave en haut et en dedans (ligne de Damoiseau) et effaçant la coupole diaphragmatique. Sur le cliché de face, on peut détecter un épanchement de 200 ml, sur le profil 50 ml (émoussement de cul-de-sac pleural). L'épanchement peut être très abondant et entraîner une déviation controlatérale du médiastin, il faut alors le ponctionner rapidement. Il existe parfois un épaississement pleural, une atteinte costale ou une perte de volume associée.

Échographie pleurale

Elle est utilisée pour confirmer l'épanchement liquidien (détecte 5 ml) et repérer le site de ponction. Elle peut également visualiser des épaississements ou des masses pleurales évocatrices du diagnostic.

Scanner thoracique et abdominal supérieur avec injection

Il permet de détecter une éventuelle tumeur primitive pulmonaire, de visualiser des adénopathies, des nodules pulmonaires secondaires et une lymphangite carcinomateuse, de rechercher un épaississement pleural, des nodules pleuraux et/ou des plaques pleurales. L'aspect évocateur d'une atteinte pleurale maligne est un épaississement circonférentiel, une

atteinte de la plèvre médiastinale, un épaississement pleural nodulaire, un épaississement circonférentiel de plus de 1 cm. Aucun critère formel ne permet de distinguer avec certitude adénocarcinome pleural secondaire et mésothéliome.

Ponction pleurale

Elle ramène un exsudat le plus souvent séro-hématique ; la sensibilité de la cytologie est de 60 % (40 à 87 %) plus importante pour les adénocarcinomes que pour les autres pleurésies tumorales. Il n'y a pas d'intérêt à envoyer plus de deux prélèvements différents. Une immunohistochimie est possible sur le liquide pleural et sur le culot. Les dosages de marqueurs dans le sang et le liquide pleural ne sont pas recommandés en routine. La ponction pleurale permet également une prise de la pression intrapleurale qui, si elle est négative, diagnostique un poumon trappé (pour la technique de la ponction pleurale, *voir* Chapitre 12).

Biopsies pleurales à l'aveugle

Elles sont effectuées à l'aide de l'aiguille d'Abrams ou de Castelain après une anesthésie locale de la paroi thoracique et après contrôle de l'absence de trouble de l'hémostase et arrêt des anticoagulants et antiagrégants plaquettaires. Leur rendement est de 57 % seulement (du fait de l'atteinte pleurale le plus souvent focale) et n'apporte un bénéfice à la cytologie que dans 7 à 27 % des cas. De ce fait, elle n'est indiquée que dans les zones de forte incidence de tuberculose ou chez les patients trop fragiles pour supporter une thoracoscopie. Une biopsie sous scanner d'une masse pleurale peut également être envisagée.

Thoracoscopie

Elle se fait le plus souvent sous anesthésie générale. Elle peut être médicale (faite par les pneumologues) ou chirurgicale, et elle est l'examen de choix pour le diagnostic des pleurésies tumorales et le début de la prise en charge thérapeutique. Elle permet de visualiser les lésions et leur étendue et d'effectuer des biopsies nombreuses et volumineuses sous contrôle de la vue, sa rentabilité dans les pleurésies tumorales est de 93 à 98 %.

Fibroscopie bronchique

Elle n'est indiquée qu'en cas d'hémoptysie ou de suspicion d'obstruction bronchique au scanner ; elle devra alors être effectuée après évacuation pleurale.

PRISE EN CHARGE (Figure 9-3)

Si le patient est symptomatique, une évacuation du liquide est indiquée, au mieux sous échographie. La réalisation d'une manométrie pleurale lors de l'évacuation permet d'éviter les complications (pneumothorax ou œdème à vacuo) et de prédire l'efficacité du talcage en repérant les difficultés de réexpansion

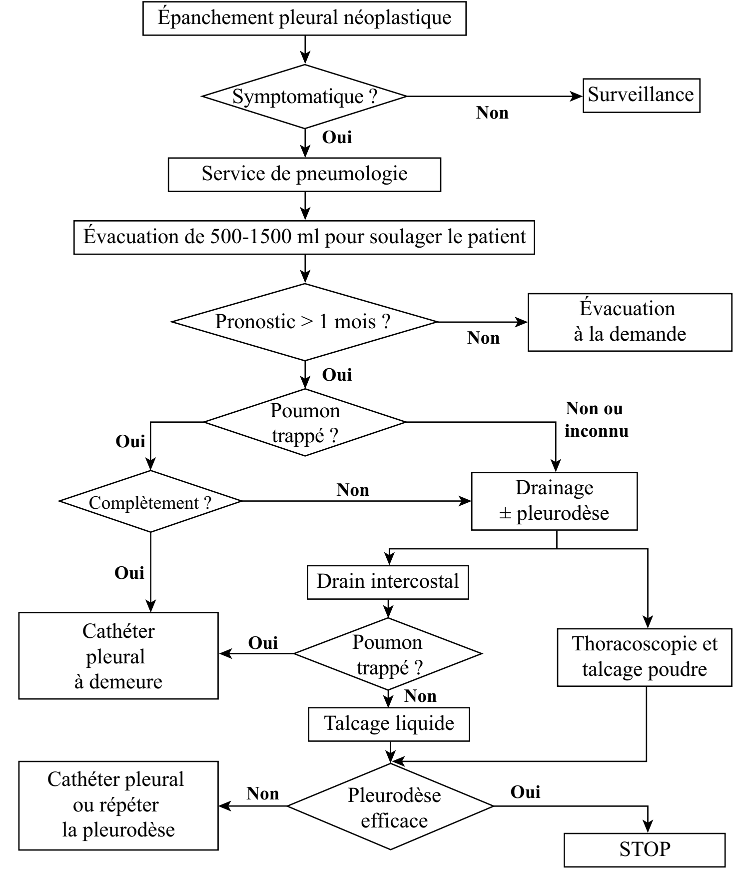


Figure 9-3 **Algorithme de prise en charge des pleurésies néoplasiques (d'après Roberts et al., 2010).**

Tableau 9-VI **Modalités du « talc slurry ».**

– Mettre en place un drain de petit diamètre (10-14 F) (les drains plus gros ne sont pas plus efficaces)
– Évacuation du liquide pleural, pas plus de 1 500 ml en 1 fois puis toutes les 2 h, sous peine d'œdème de reperfusion, une aspiration n'est pas nécessaire
– Radiographie de thorax pour confirmer la réexpansion pulmonaire et la place du drain, si pas de réexpansion il s'agit d'un poumon trappé contre-indiquant la symphyse ; si le feuillet viscéral et pariétal sont apposés sur plus de la moitié, la symphyse doit être tentée. Celle-ci doit être effectuée dès que le poumon est à la paroi (le plus souvent à 24 h), sans attendre que la quantité de liquide drainé par jour soit < 150 ml
– Prémédication si anxiété du patient
– Instiller une solution de lidocaïne (3 mg/kg ; maximum 250 mg) dans l'espace pleural, puis 4-5 g de talc stérile dans 50 ml de sérum physiologique
– Clamper le drain pendant 1 à 2 h
– Enlever le drain après 24 à 48 h

pulmonaire (atélectasie tumorale, infiltration pulmonaire massive). En l'absence de manométrie, l'évacuation devra être stoppée en cas de toux ou de douleur thoracique, mais ces signes sont mal corrélés aux complications et il faut donc limiter l'évacuation entre 1 000 et 1 500 ml. La récidive est la règle à 1 mois et si la survie estimée est supérieure à 1 mois une symphyse pleurale doit être envisagée. Le talc est l'agent sclérosant le plus efficace (81 à 100 %). L'injection de talc se fait soit au travers d'un drain thoracique soit par pulvérisation lors de la thoracoscopie (Tableau 9-VI). Cette dernière technique a une efficacité légèrement supérieure chez des patients à l'état général conservé. Si le poumon ne peut se réexpandre ou en cas d'échec d'une symphyse au talc, la pose d'un drain tunnélisé à demeure permet l'évacuation pleurale régulière en limitant les ponctions.

TUMEURS PLEURALES SECONDAIRES

Les pleurésies secondaires sont les pleurésies tumorales les plus fréquentes. Dans 75 % des cas, la lésion primitive est un cancer bronchique, du sein, de l'ovaire ou un lymphome. Les autres cas

sont secondaires à des tumeurs uro-génitales ou gastro-intestinales, et dans 5 à 10 % des cas aucune tumeur primitive n'est retrouvée. L'histologie la plus fréquente est l'adénocarcinome. La pleurésie néoplasique peut être inaugurale de la maladie tumorale ou survenir au cours de l'évolution.

Sur le plan thérapeutique, le traitement repose sur celui de la tumeur primitive. Si le patient est asymptomatique et si la tumeur primitive est connue, une surveillance clinique et radiologique est indiquée. Cependant, si l'atteinte pleurale change l'attitude thérapeutique (par exemple un épanchement pleural dans le cadre d'un cancer bronchique par ailleurs opérable, elle doit donner lieu à une analyse cytologique et, en cas de négativité, histologique).

Le pronostic global des pleurésies tumorales secondaires est médiocre avec une survie moyenne à 4 mois (sauf pour les cancers du sein et les lymphomes).

MÉSOTHÉLIOME PLEURAL MALIN

Épidémiologie

C'est une tumeur rare qui ne représente que 2 à 3 % de l'ensemble des pleurésies tumorales. Son incidence actuelle est estimée entre 690 et 850 nouveaux cas par an en France sans augmentation nette ces dernières années (faible diminution d'incidence chez l'homme et faible augmentation chez la femme) contrairement aux prévisions (Figure 9-4) ; l'exposition à l'amiante est le principal facteur étiologique de survenue de mésothéliome : 70 % des patients présentent une exposition antérieure à l'amiante, le plus souvent professionnelle, ce qui explique la forte prédominance masculine. L'âge de survenue est de 70 ans. Le temps de latence entre le début de l'exposition et la maladie est de 30 à 50 ans, des expositions faibles peuvent suffire à induire un mésothéliome. Les autres causes sont beaucoup plus rares : fibres naturelles (érionite), radiations ionisantes (après traitement de maladie de Hodgkin, cancer du sein, séminome ou néphroblastome), prédisposition génétique (formes familiales). Le mésothéliome malin, quelle que soit sa localisation (plèvre, péritoine, péricarde), est une maladie à déclaration obligatoire depuis janvier 2012.

Imagerie

La radiographie thoracique standard ne montre au début qu'une simple pleurésie, habituellement unilatérale. Dans les cas plus évolués,

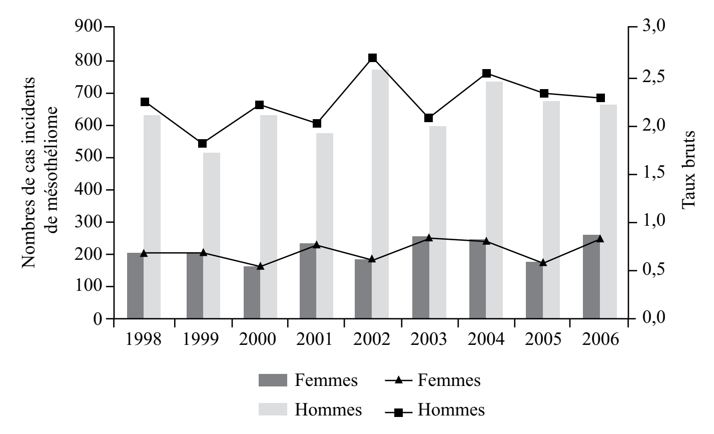


Figure 9-4 **Estimation annuelle du nombre de cas incidents et du taux d'incidence du mésothéliome en France chez les hommes et les femmes (Source : InVS).**

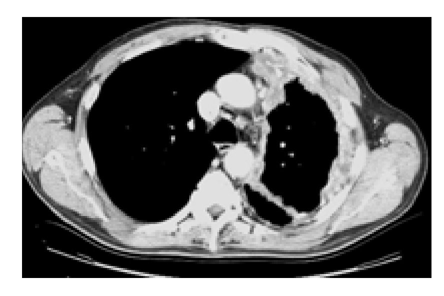


Figure 9-5 **TDM : mésothéliome pleural, épaississement irrégulier et circonférentiel de la plèvre.**

il existe un épaississement pleural mamelonné, avec perte de volume d'un hémithorax. Il peut exister un envahissement de la paroi avec lyse costale. Dans 30 à 50 % des cas, il existe des plaques pleurales calcifiées associées, stigmates de l'exposition à l'amiante.

L'examen tomodensitométrique thoracique peut montrer, outre l'épanchement pleural, un épaississement pleural circonférenciel et mamelonné pouvant atteindre les scissures, des masses tissulaires pleurales se rehaussant après injection de produit de contraste, une perte de volume de l'hémithorax atteint, un envahissement de la paroi avec destruction osseuse, des adénopathies hilaires ou médiastinales (Figure 9-5).

Diagnostic

Il nécessite de larges biopsies effectuées au mieux sous thoracoscopie qui, en outre, précise l'extension aux différents feuillets pleuraux. Les lésions habituellement rencontrées vont des nodules millimétriques aux masses pleurales de plusieurs centimètres, parfois confluentes, pouvant réaliser l'aspect évocateur en « grappe de raisin ». Des plaques pleurales d'aspect hyalin peuvent être associées. Plus rarement, on ne note qu'un simple aspect inflammatoire diffus sans lésion focale individualisée. Aucun de ces différents aspects macroscopiques n'est spécifique du mésothéliome.

Dans les cas où la thoracoscopie est rendue impossible par la présence d'adhérences serrées, une biopsie sous scanner peut être pratiquée, en cas d'échec la thoracotomie à visée diagnostique est alors indiquée.

Le diagnostic anatomopathologique est difficile. Pour le pathologiste, les problèmes diagnostiques sont, d'une part, de distinguer le mésothéliome pleural des tumeurs métastatiques de la plèvre et, d'autre part, de distinguer le mésothéliome d'une hyperplasie pleurale réactionnelle. Le mésothéliome malin réalise une prolifération cellulaire biphasique, faite de cellules mésothéliales à noyaux réguliers présentant plus ou moins d'atypies, et de cellules fusiformes, souvent difficiles à distinguer des fibroblastes du stroma. Selon l'importance de chaque contingent cellulaire, on distingue trois types histologiques :

– épithélial (50 % des cas). Les cellules tumorales sont de taille moyenne, le plus souvent sans anomalie cytonucléaire importante, agencées en formations papillaires ou pseudo-papillaires, en cavités glandulaires ou en fentes ; parfois, elles prennent un aspect peu différencié, sous forme de massifs ou de cellules indépendantes ;

– sarcomatoïde (25 %). Il est constitué d'une prolifération dense de cellules fusiformes d'allure fibroblastique ;

– mixte, associant les deux composantes cellulaires.

L'immunohistochimie est indispensable au diagnostic. Les cellules mésothéliales tumorales co-expriment la kératine et la vimentine et n'expriment pas l'ACE. Par ailleurs, il existe une forte positivité intranucléaire de la calrétinine (positivité intracytoplasmique de CK5/6, positivité membranaire de l'EMA, négativité du TTF1). En cas de doute ou d'inclusion d'un patient dans un essai thérapeutique, les prélèvements doivent être adressés au Groupe anatomopathologique d'aide au diagnostic du mésothéliome (Mésopath, F. Galateau, Caen).

Histoire naturelle, pronostic

L'évolution est longtemps loco-régionale et se fait vers la rétraction de l'hémithorax atteint, avec scoliose réactionnelle et parfois

Tableau 9-VII **Classification IMIG (*international mesothelioma interest group rusch,* 1995).**

T1a	Tumeur localisée à la plèvre pariétale ± diaphragmatique + médiastinale
T1b	Atteinte de la plèvre viscérale
T2	Idem + atteinte du muscle diaphragmatique, du parenchyme pulmonaire.
T3	Tumeur localement avancée potentiellement résécable : facia endothoracique, graisse médiastinale, paroi thoracique (localisée), péricardique (non transmurale)
T4	Tumeur localement avancée non résécable : atteinte diffuse de la paroi thoracique, transdiaphragmatique, péritoine, plèvre controlatérale, organes du médiastin, rachis, myocarde
N0	Absence d'envahissement ganglionnaire
N1	Envahissement ganglionnaire hilaire homolatéral
N2	Envahissement ganglionnaire médiastinal homolatéral
N3	Envahissement ganglionnaire médiastinal controlatéral, sus-claviculaire
M1	Métastase à distance
Stade IA T1A N0 M0	
Stade IB T1B N0 M0	
Stade II T2 N0 M0	
Stade III T3 N0-2 M0	
Stade IV T4, N3 ou M1	

masse pariétale. L'évolution peut se faire par voie transdiaphragmatique vers le péritoine avec une ascite, des douleurs abdominales, une subocclusion. L'extension tumorale le long des trajets de ponction, drainage et incision chirurgicale, survient en l'absence de radiothérapie préventive dans environ 20 % des cas. Les métastases à distance surviennent tardivement. Le pronostic de cette tumeur est très péjoratif, avec une médiane de survie de 9 à 13 mois, mais il existe parfois des évolutions spontanément très prolongées. Les principaux facteurs pronostiques sont l'état général, le type histologique (les formes épithéliales ayant une meilleure survie) et le stade (Tableau 9-VII).

Prise en charge (Tableau VIII, Figure 9-6)

La démarche de soin répond à une prise en charge globale : étant donné le sombre pronostic, à côté du traitement spécifique (le plus souvent médical), le traitement des symptômes et l'aide dans les démarches médico-sociales sont d'une grande importance.

Bilan préthérapeutique

L'étendue du bilan préthérapeutique dépend du traitement envisagé. Le traitement de référence actuel est la polychimiothérapie

Tableau 9-VIII **Mésothéliome : ce qu'il faut retenir.**

Tumeur rare liée dans 3 cas sur 4 à une exposition antérieure à l'amiante
Prédominance masculine, âge moyen 70 ans
Le diagnostic nécessite le plus souvent une thoracoscopie
Le premier temps de la prise en charge est une symphyse pleurale au talc et une irradiation préventive des orifices de drainage
Le traitement est médical : la chimiothérapie de référence en première ligne est l'association cisplatine-pémétrexed (carboplatine en cas de contre-indication au cisplatine) pour 6 cycles
L'évaluation de la réponse nécessite la réalisation d'un scanner de départ après talcage et avant de débuter la chimiothérapie, et se fait en utilisant les critères de RECIST modifiés
Aucune chimiothérapie de deuxième ligne n'a démontré d'efficacité après utilisation de platine-pémétrexed en première ligne
Il est recommandé d'inclure chaque fois que ceci est réalisable les patients dans des essais thérapeutiques
Le pneumologue doit rédiger un certificat médical descriptif en vue de reconnaissance de maladie professionnelle (si exposition professionnelle reconnue à l'amiante) et d'indemnisation par le FIVA (dans tous les cas)

associant cisplatine et pémètrexed. Dans ce cas, le bilan minimal préthérapeutique associe la thoracoscopie initiale avec description précise de l'atteinte des différents feuillets, un scanner thoraco-abdominal effectué après évacuation pleurale. La recommandation est de ne pas effectuer de recherche systématique de localisation secondaire sauf en cas de point d'appel. Ce bilan scannographique servira de référence pour mesurer la réponse à la chimiothérapie. Exceptionnellement, une chirurgie d'exérèse (pleuro-pneumonectomie élargie) pourra être discutée dans le cadre d'essais thérapeutiques, le bilan minimal devra alors être complété par une IRM thoracique, un TEP-scanner et un bilan d'opérabilité. Cette chirurgie sera alors intégrée dans un traitement multimodal en association avec une chimiothérapie associant cisplatine et pémétrexed (néoajuvante ou adjuvante) et une radiothérapie (post-opératoire).

Symphyse pleurale

Voir plus haut.

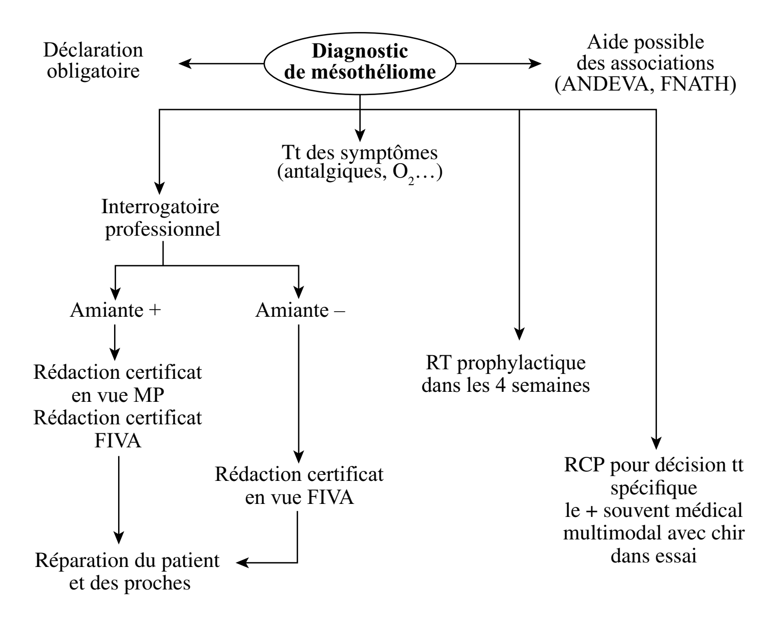


Figure 9-6 **Prise en charge globale du patient.**

Radiothérapie prophylactique des orifices de drainage

Délivrant 3 × 7 Gy en 3 séances consécutives, elle doit être proposée dans les 4 semaines suivant le geste pour éviter l'apparition des nodules de perméation. Il est également conseillé d'éviter les ponctions pleurales itératives, et en cas de geste de tatouer les orifices de ponction ou drainage pour faciliter le repérage pour irradiation.

Chimiothérapie

Le schéma standard est l'association cisplatine (75 mg/m^2)-pémétrexed (500 mg/m^2) couplée à une supplémentation en vitamine B12 (1 injection de 1 000 µg en intramusculaire tous les 3 cycles) et acide folique (spéciafoldine 0,4 mg/j per os) pour limiter l'hematotoxicité. Il est recommandé de proposer cette association aux patients ayant un bon état général (PS < 2) et de débuter le traitement dès le diagnostic posé. En l'absence de progression le traitement doit être poursuivi pour 6 cures, et il n'y a pas actuellement d'indication à une chimiothérapie de maintenance. En cas de

contre-indication au cisplatine, l'association carboplatine (AUC 5)-pémétrexed (500 mg/m^2) constitue une alternative. L'évaluation de la réponse radiologique nécessite un scanner thoracique « de départ » effectué après talcage. Elle se fait en cas d'atteinte pleurale circonférentielle par les critères de RECIST modifiés (somme des mesures de l'épaississement pleural par une perpendiculaire à la paroi ou au médiastin, en deux endroits distincts, sur trois niveaux de coupe différents).

En cas de progression après la première ligne, aucune étude n'a clairement démontré l'intérêt d'une chimiothérapie de deuxième ligne après une première ligne par sel de platine-pémétrexed. Par ailleurs, chez les patients ayant eu une réponse objective avec la chimiothérapie de première ligne, le même traitement peut être repris lors de la progression, par pémétrexed en monothérapie ou associé à du carboplatine. Enfin, une inclusion dans un essai thérapeutique peut être proposée si l'état général est conservé. Concernant les « traitements ciblés », les antiangiogéniques (bévacizumab) sont à l'étude en association avec cisplatine-pémétrexed en première ligne.

Démarches en vue de réparation médico-sociale

Le premier temps est la mise en évidence de l'exposition à l'amiante : l'interrogatoire professionnel est indispensable et systématique, remontant au début du cursus ; il faut également interroger le patient sur ses lieux de vie et ses activités extraprofessionnelles pour rechercher une exposition extraprofessionnelle. Plusieurs démarches sont possibles.

• Obtention d'une reconnaissance en maladie professionnelle

La reconnaissance en maladie professionnelle peut être obtenue dès lors qu'une exposition à l'amiante d'origine professionnelle est repérée à l'interrogatoire, pendant une activité salariée (les expositions professionnelles à l'amiante concernent les mines et les industries utilisant l'amiante : fabrication de fibrociment, de textile amiante, de freins et embrayages, isolation et calorifugeage, utilisation d'amiante comme protection contre la chaleur ; les professions du bâtiment sont souvent exposées). L'analyse minéralogique n'est pas nécessaire. Un certificat médical initial doit alors être établi par le médecin pneumologue ou oncologue et remis au patient mentionnant l'affection et son lien potentiel avec une exposition professionnelle antérieure. Dans le régime général de la Sécurité sociale, c'est le tableau 30 qui permet la prise en charge du « mésothéliome malin primitif de la plèvre ». La reconnaissance en maladie professionnelle permet une meilleure

indemnisation en cas d'arrêt de travail si le patient est encore en activité, et le versement d'une rente qui s'ajoute à sa retraite ou à son salaire. En cas de décès, cette rente peut faire l'objet d'une pension de reversion au conjoint. C'est le patient lui-même qui effectue la démarche de déclaration en maladie professionnelle auprès de son organisme de protection sociale.

• **Indemnisation par le Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante (FIVA)**

Cette prestation est ouverte à toute personne présentant un mésothéliome pleural ainsi qu'aux ayants droit après le décès du patient, qu'une exposition à l'amiante soit identifiée ou non, et quelle que soit l'origine de cette exposition. Un certificat médical confirmant le diagnostic doit être établi par un pneumologue ou un cancérologue. L'indemnisation est élevée car elle représente une « réparation intégrale » tenant compte de l'ensemble des préjudices subis par le patient (économique, moral, physique, préjudice d'agrément, voire préjudice esthétique). Elle complète les prestations proposées par l'organisme de protection sociale lorsque le patient fait l'objet d'une reconnaissance en maladie professionnelle. Le FIVA indemnise intégralement le patient lorsqu'il n'est pas couvert pour le risque maladie professionnelle par son régime de protection sociale ou lorsqu'il n'y a pas d'exposition à l'amiante retrouvée.

• **Ouverture d'un droit à bénéficier d'une cessation anticipée d'activité**

Cela est possible à partir de l'âge de 50 ans. Dans l'idéal, le patient doit être épaulé dans ses démarches par une assistante sociale. Lorsque l'exposition à l'amiante n'est pas évidente, le patient doit être adressé en consultation spécialisée en pathologie professionnelle.

TUMEURS PLEURALES BÉNIGNES

Fibrome pleural

Il s'agit d'une tumeur rare, non liée à l'exposition à l'amiante, développée à partir du conjonctif sous-pleural. Macroscopiquement, la tumeur est fréquemment volumineuse, naît le plus souvent de la plèvre viscérale, à laquelle elle est reliée par un pédicule. Sur le plan histologique, il s'agit d'une prolifération uniforme de cellules fusiformes associée à un réseau collagène, sans anomalie nucléaire.

La plupart des patients sont asymptomatiques, certains présentent toux, dyspnée, douleur thoracique ou syndromes paratumoraux (hypoglycémie, ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique). La radiographie et le scanner retrouvent une opacité à limite nette, lobulée, parfois située dans une scissure ou associée à un épanchement pleural, souvent mobile en fonction de la position. L'opacité peut être très volumineuse (jusqu'à un hémithorax). Le diagnostic est fait par la thoracotomie, qui permet l'exérèse chirurgicale et la guérison dans 90 % des cas.

Lipome pleural

Il s'agit d'une tumeur rare, le plus souvent asymptomatique et de découverte fortuite sur un cliché thoracique. Le scanner montre une masse aux limites nettes et de densité graisseuse. L'existence de densités tissulaires associées doit faire suspecter un liposarcome.

POUR EN SAVOIR PLUS

HOOPER C, LEE YCG, MASKELL N ; on behalf of the BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults : British thoracic society pleural disease guideline 2010. Thorax, 2010, *65* (Suppl. 2) : ii4-ii17.

INVS. Programme national de surveillance du mésothéliome (http://www.invs.sante.fr/publications/2009/pnsm/pnsm_resultats_1998_2006.pdf).

MARGERY J, RUFFIÉ P. Environmental cancer : malignant pleural mesothelioma. Bull Cancer, 2008, *95* : 77-86.

ROBERTS ME, NEVILLE E, BERRISFORD RG, ANTUNES G, ALI NJ ; on behalf of the BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion : British thoracic society pleural disease guideline 2010. Thorax, 2010, *65* (Suppl. 2) : ii32-ii40.

SCHERPEREEL A, ASTOUL P, BAAS P et al. Guidelines of the European respiratory society and the European society of thoracic surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J, 2010, *35* : 479-495.

TSAO AS, WISTUBA I, ROTH JA, KINDLER HL. Malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol, 2009, *27* : 2081-2090.

LYMPHOMES PULMONAIRES DU MALT

M. Wislez, R. Borie,
M. Antoine et J. Cadranel

TERMINOLOGIE

Les lymphomes pulmonaires primitifs (LPP) sont définis comme des proliférations lymphoïdes clonales, atteignant un ou les deux poumons sans atteinte extrapulmonaire mise en évidence au moment du diagnostic et dans les trois mois qui suivent. Cette définition englobe également, si le poumon est le site tumoral principal, les LNH multifocaux lorsque la distribution est celle du tissu lymphoïde associé aux muqueuses.

Les lymphomes malins des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses ou lymphomes de type MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) sont les plus fréquents des LPP. Le MALT est un tissu lymphoïde spécialisé dans la défense des muqueuses. Il a d'abord été décrit au niveau du tube digestif au niveau iléal. Il comporte les plaques de Peyer, la lamina propria, et les lymphocytes intra-épithéliaux. Les plaques de Peyer sont des nodules lymphoïdes muqueux dont l'architecture est voisine de celle des follicules lymphoïdes ganglionnaires. L'estomac est le site le plus fréquent de l'atteinte lymphomateuse de type MALT et constitue un modèle extrapolable aux autres localisations lymphomateuses de type MALT comme les atteintes du poumon. Ces lymphomes seraient associés à une stimulation antigénique chronique, que les antigènes soient d'origine microbienne ou qu'ils soient des auto-antigènes. Il s'agit d'un modèle de lymphoprolifération très original où l'agent infectieux n'infecte pas et ne transforme pas directement les cellules lymphoïdes comme c'est le cas au cours des lymphomes associés au virus EBV, HHV8 ou HTLV1. Dans le cas des lymphomes du MALT, l'agent infectieux majore le risque de transformation lymphomateuse en stimulant de façon chronique la prolifération des lymphocytes B spécifiques de l'antigène. Ainsi, au niveau de l'estomac, il n'existe pas de MALT en situation physiologique. En cas de stimulation antigénique chronique, comme c'est le cas au cours d'une infection à *Helicobacter pylori*, se développe un MALT

pouvant subir secondairement une transformation lymphomateuse à partir des lymphocytes B de la zone marginale. D'autres agents infectieux ont été proposés comme des candidats possibles pour le développement de lymphomes du MALT d'autres sites, comme *Borrelia burgdorferi*, l'agent de la maladie de Lyme pour les localisations cutanées, *Chlamydia psittaci* pour les localisations orbitaires et *Campylobacter jejuni* pour les lymphomes du grêle anciennement appelés maladies des chaînes alpha ou lymphome méditerranéen. La stimulation antigénique chronique peut être d'origine auto-immune. Ainsi, les lymphomes du MALT au niveau des glandes salivaires et de la thyroïde sont observés plus fréquemment chez les patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren ou une thyroïdite d'Hashimoto. Au niveau du poumon, aucun antigène n'a été identifié à l'heure actuelle.

BASES MOLÉCULAIRES

Des anomalies cytogénétiques caractéristiques des lymphomes du MALT ont été mises en évidence depuis plusieurs années. Leur fréquence et leur type varient selon le site du lymphome. Il s'agit des trisomies 3 et 18, ainsi que de certaines translocations. La translocation t(11;18)(q21;q21) est l'anomalie la plus fréquente et est spécifique des lymphomes de la zone marginale de type MALT.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les LPP sont rares, représentant 0,5 à 1 % des néoplasies du poumon. Les lymphomes de type MALT représentent plus de la moitié des LPP et sont les plus fréquents des lymphomes pulmonaires. L'âge de survenue est d'environ 50 à 60 ans, les sujets de moins de trente ans sont exceptionnellement atteints. La prévalence du tabagisme n'est pas supérieure à celui de la population générale. Les femmes sont autant touchées que les hommes. Les maladies dysimmunitaires prédisposent au développement des LPP de type MALT.

SIGNES CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES

Dans près de la moitié des cas, les patients sont asymptomatiques et les investigations sont alors débutées sur la présence d'une anomalie pulmonaire radiologique. Lorsqu'ils sont présents, les symptômes sont non spécifiques. Des signes généraux sont observés chez

moins d'un patient sur quatre. L'aspect radiologique habituel est celui d'une opacité alvéolaire plus ou moins dense, localisée, associée à un bronchogramme aérien. La tomodensitométrie a permis de montrer que les lésions étaient le plus souvent bilatérales et multiples et la présence quasi constante de clartés au sein des lésions correspondant à des lumières bronchiques respectées. La présence de bronches distendues au sein des lésions est évocatrice du diagnostic.

CRITÈRES DU DIAGNOSTIC

Le diagnostic de LPP de type MALT est histologique et repose sur l'analyse de prélèvements chirurgicaux, de biopsies bronchiques, transbronchiques ou transthoraciques.

La fibroscopie bronchique est habituellement macroscopiquement normale. Les biopsies bronchiques et transbronchiques sont d'autant plus rentables qu'elles sont réalisées sur des lésions endobronchiques ou guidées sur la topographie des anomalies scannographiques. L'absence de lésion spécifique sur de tels prélèvements peut conduire à un geste chirurgical à visée diagnostique. Néanmoins, avant la chirurgie, une ponction sous scanner peut être envisagée, sa sensibilité est de 80 %.

Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) contribue largement au diagnostic différentiel d'une opacité alvéolaire chronique et pour le LPP, a une valeur d'orientation diagnostique s'il existe une alvéolite lymphocytaire. Cette lymphocytose, le plus souvent de phénotype T, n'aurait de caractère spécifique, qu'en présence de plus de 10 % de lymphocytes B. La valeur diagnostique de cette alvéolite lymphocytaire B est d'autant plus importante que l'on peut en démontrer la nature clonale par la démonstration d'un réarrangement clonal des gènes des Ig par les techniques de biologie moléculaire.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Sur le plan clinique, le problème est d'évoquer le diagnostic de LPP de type MALT devant la découverte radiologique d'une opacité chronique de type alvéolaire localisée ou diffuse pouvant répondre à un grand nombre d'étiologies (Tableau 9-IX).

Sur le plan histologique, surtout lorsque le prélèvement est de petite taille, la difficulté est de différencier un LNH de type MALT d'une hyperplasie lymphoïde diffuse ou pneumonie interstitielle lymphoïde (PIL) sur une biopsie transbronchique ou d'une bronchite folliculaire (BF) ou réaction inflammatoire aspécifique chronique sur une biopsie bronchique ou d'une hyperplasie lymphoïde nodulaire

Tableau 9-IX **Principales étiologies à évoquer devant une (des) opacité(s) alvéolaire(s) chronique(s) solitaire(s) ou multiple(s).**

Causes fréquentes
– Pneumonie bactérienne ou virale, lentement résolutive
– Pneumonie organisée (OP)
– Tuberculose
– Infarctus pulmonaire
– Cancer bronchiolo-alvéolaire
Causes moins fréquentes
– Sarcoïdose pseudo-alvéolaire
– Lymphome
– Lipoprotéinose alvéolaire
– Pneumopathie huileuse
– Pneumopathie radique
– Pneumopathie à éosinophiles
– Pneumonie bactérienne à germes à croissance lente (nocardiose, actinomycose)

sur une biopsie transthoracique. La mise en évidence d'un infiltrat lymphoïde intra-épithélial de double phénotype CD20/CD43 positif est un argument majeur pour un lymphome du MALT. Cette discussion peut paraître toutefois artificielle au clinicien car l'expression radio-clinique de ces affections diffère de celle des LPP de type MALT.

BILAN D'EXTENSION PRÉTHÉRAPEUTIQUE

Un lymphome ganglionnaire avec dissémination secondaire au niveau pulmonaire sera éliminé par un scanner thoracique-abdomino-pelvien, avec injection de produit de contraste. La biopsie ostéomédullaire est indispensable et peut montrer des signes d'envahissement. De même, une atteinte concomitante des autres sites lymphoïdes muqueux est présente et plus fréquente pour les lymphomes du MALT non liés au tractus digestif. Le bilan des autres sites muqueux doit comprendre un examen ophtalmologique et ORL, une fibroscopie œsogastroduodénale, et pour certains une coloscopie. La TEP-^{18}FDG (tomographie par émission de positrons au 18-fluorodéoxyglucose) a été peu évaluée. La sensibilité et la spécificité ne semblent pas aussi élevées que dans le bilan d'extension

des lymphomes agressifs. De plus, la sensibilité et la spécificité de la TEP-FDG varie d'un organe à un autre.

Les seuls examens biologiques utiles dans le bilan pré-thérapeutique sont le taux de LDH et l'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse sérique. Une gammapathie monoclonale, 8 fois sur 10 de type IgM, est retrouvée dans 20 à 60 % des cas, en particulier dans les formes à différenciation plasmocytaire.

ÉVOLUTION, PRONOSTIC, TRAITEMENT

Les LPP de type MALT ont une évolution favorable avec une survie supérieure à 5 ans dans plus de 80 % des cas et une médiane de survie supérieure à 10 ans. Une surveillance prolongée en cas de traitement chirurgical est nécessaire du fait de la fréquence des rechutes tardives locales ou extrathoraciques. Les facteurs pronostiques des lymphomes du MALT ne sont pas clairement démontrés.

Aucune conduite thérapeutique n'est actuellement codifiée. Les traitements utilisés sont la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. L'efficacité respective de ces traitements ne peut être analysée du fait de l'absence de séries comparatives ; l'abstention thérapeutique peut même se discuter. Toutefois, la résection chirurgicale est couramment pratiquée en cas de lésion localisée. L'emploi d'une chimiothérapie exclusive est admis en cas d'atteinte bilatérale ou extrapulmonaire, de rechute ou de progression ; les polychimiothérapies de type CHOP n'ont pas montré de supériorité thérapeutique vis-à-vis d'une monochimiothérapie à base de chloraminophène. Les anticorps monoclonaux anti-CD20 (rituximab) sont efficaces et permettent un taux de réponse de 70 % dans les MALT tous sites confondus mais avec un taux élevé de rechute. Des études de consolidation par anti-CD20 ou de combinaison de l'anti-CD20 à d'autres chimiothérapies en première ligne comme le chloraminophène sont en cours.

CONCLUSION

De grands progrès ont été faits concernant la physiopathologie des lymphomes pulmonaires primitifs. Il n'a pas été individualisé d'agent infectieux jouant un rôle dans l'émergence des lymphomes pulmonaires de type MALT, comme cela est démontré pour l'*Helicobacter pylori* dans les localisations gastriques. Le diagnostic de ces proliférations lymphoïdes clonales a également largement bénéficié de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire. Le traitement repose sur les mêmes traitements que ceux proposés pour les lymphomes d'histologie

semblable, de type MALT ou à grandes cellules B. En l'absence de dissémination et de contre-indication respiratoire, une chirurgie ou une radiothérapie doivent être discutées. Dans le cas contraire, le chlorambucil en monothérapie par voie orale reste le traitement de référence. Une simple surveillance peut se discuter au cas par cas.

Chapitre 10

Pathologies vasculaires

ŒDÈME PULMONAIRE

M. Abraham et D. Montani

INTRODUCTION ET PHYSIOPATHOLOGIE

L'œdème aigu du poumon est une urgence médicale. Il résulte de l'inondation ou de l'accumulation de liquides (eau et solutés) au niveau du secteur extravasculaire pulmonaire constitué par les espaces interstitiels pulmonaires et les alvéoles. Cela entraîne une gêne des échanges gazeux alvéolo-capillaires responsable de l'insuffisance respiratoire : hypoxémie, hypocapnie par hyperventilation réflexe, voire hypercapnie à un stade avancé traduisant l'hypoventilation alvéolaire par épuisement. Il peut y avoir une acidose métabolique reflétant l'hypoxie tissulaire.

On distingue deux mécanismes différents qui peuvent conduire à la formation d'un œdème pulmonaire :

– un mécanisme hémodynamique lié à l'élévation de la pression capillaire pulmonaire. On parle alors d'œdème pulmonaire cardiogénique ;

– un mécanisme lésionnel par altération de la membrane alvéolo-capillaire. On parle alors de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

ŒDÈME AIGU PULMONAIRE CARDIOGÉNIQUE

Étiologies

Il faut toujours rechercher un facteur déclenchant, d'origine cardiovasculaire ou non (Tableau 10-I) : cardiopathie ischémique, valvulopathies, myopathies, hypertension artérielle, trouble du rythme, insuffisance

Tableau 10-I **Causes et facteurs déclenchants de l'insuffisance cardiaque aiguë (adapté des recommandations de l'ESC de 2008 sur le diagnostic et traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique)**

Cardiopathie ischémique	**Insuffisance circulatoire**
Syndromes coronaires aigus Complications mécaniques de l'IDM Infarctus du ventricule droit	Septicémie Thyrotoxicose Anémie Shunts Tamponnade Embolie pulmonaire
Valvulopathies	**Décompensation d'une IC chronique pré-existante**
Sténoses valvulaires Régurgitations valvulaires Endocardite Dissection aortique	Défaut d'observance Surcharge volumique Infections, en particulier pneumonie Accident cérébrovasculaire Intervention chirurgicale Insuffisance rénale Asthme, BPCO Toxicomanie Intoxication alcoolique
Myopathies	
Myocardiopathie du post-partum Myocardite aiguë	
HTA/troubles du rythme	
HTA Trouble du rythme aigu	

circulatoire, ou décompensation d'une insuffisance cardiaque chronique pré-existante.

Diagnostic

Clinique

Il s'agit d'un tableau de détresse respiratoire d'apparition souvent brutale : polypnée, orthopnée, souvent angoissante, avec toux et expectoration rosée et mousseuse. L'évolution est parfois plus progressive.

La saturation artérielle en O_2 (SpO_2) à l'air ambiant peut être diminuée témoignant de l'hypoxémie.

On retrouve le plus souvent à l'auscultation pulmonaire des râles crépitants dans les deux champs pulmonaires. Mais l'œdème pulmonaire peut aussi se présenter sous forme de sibilants auscultatoires ou de ronchi, notamment chez les sujets âgés.

Un épanchement pleural peut être associé responsable d'une diminution du murmure vésiculaire aux bases.

Tableau 10-II **Signes de gravité.**

Signes de choc cardiogénique PA systolique < 90 mmHg (ou chute de plus de 30 mmHg) FC > 120/min Oligoanurie Marbrures Extrémités froides Encéphalopathie avec confusion et somnolence
Signes respiratoires SpO_2 < 85 % Polypnée > 40/min Cyanose Signes de lutte respiratoire Hypercapnie : sueurs, HTA, confusion Signes d'épuisement respiratoire : bradypnée, voire apnée

La présence de signes droits (turgescences des jugulaires, reflux hépato-jugulaire, œdème des membres inférieurs) signent la présence d'une insuffisance cardiaque globale témoin de sévérité.

Des signes de gravité doivent toujours être recherchés (Tableau 10-II).

Biologie

Un bilan minimal d'entrée s'impose comprenant :

– gaz du sang artériels (pour évaluer l'équilibre acido-basique, la PO_2 et la PCO_2), numération formule sanguine, ionogramme sanguin (natrémie, kaliémie, protidémie), urée, créatininémie, enzymes hépatiques, glycémie, bilan d'hémostase ;

– la troponine peut être légèrement augmentée sans syndrome coronarien aigu associé ;

– le BNP ou le NT-pro-BNP ont une bonne valeur prédictive négative, même s'ils peuvent être normaux dans le cadre d'un œdème pulmonaire « flash »notamment.

Électrocardiogramme 18 dérivations

Il renseigne notamment sur la fréquence cardiaque (tachycardie sinusale fréquente), et peut avoir un intérêt dans le bilan étiologique à la recherche d'un trouble du rythme, d'un trouble de la conduction ou d'anomalies de la repolarisation.

Radiographie de thorax

La radiographie de thorax peut montrer une redistribution vasculaire vers les sommets, avec les lignes de Kerley, des opacités floconneuses prédominant en péri-hilaire « en aile de papillon ».

Une cardiomégalie peut être observée, mais son absence n'élimine pas le diagnostic d'OAP.

Un épanchement pleural souvent bilatéral peut s'y associer.

Elle a également un intérêt dans le bilan étiologique (pathologies pulmonaires, cardiaques).

Échographie-Doppler cardiaque transthoracique

Elle n'est pas systématiquement réalisée en urgence si l'OAP est bien toléré. Elle confirme le diagnostic en renseignant notamment sur les pressions de remplissage, la fonction ventriculaire gauche (systolique et diastolique), et participe au diagnostic étiologique.

Prise en charge

Il s'agit d'une urgence thérapeutique. Les objectifs immédiats sont l'amélioration des symptômes (analgésie, sédation), la stabilisation de l'état hémodynamique, et la restauration d'une oxygénation.

Un transfert en unités de soins intensifs ou en réanimation est nécessaire en cas de signes de gravité (*voir* Tableau 10-II).

La mise en condition est primordiale. Elle nécessite une surveillance continue (fréquence respiratoire, fréquence cardiaque, pression artérielle, oxymètre de pouls, température, diurèse, scope-ECG).

Le patient est installé en position demi-assise. Deux voies veineuses périphériques sont posées. En cas d'instabilité hémodynamique, un cathéter artériel et un cathéter veineux central doivent être mis en place. La sonde urinaire permet de quantifier la diurèse.

L'oxygène doit être administré le plus rapidement possible avec des objectifs de saturation artérielle en oxygène supérieure ou égale à 90-92 %.

Le contrôle de l'analgésie par la morphine peut être indiqué en cas de douleur et d'anxiété (bolus de 2,5 à 5 mg IV de morphine) en l'absence de signes d'hypercapnie ou d'épuisement respiratoire, avec une surveillance de la fréquence respiratoire.

Les **diurétiques** sont recommandés en cas de surcharge volumique ou de rétention hydrosodée :

– quand celle-ci est modérée, on utilise habituellement des diurétiques de l'anse tel que le furosémide à la posologie de 20 à 40 mg IV/j, ou le bumétanide à la posologie de 0,5 à 1 mg IV/j ;

– en cas de rétention hydrosodée sévère, on utilise le furosémide à la posologie de 40 à 100 mg IV/j, ou 5 à 40 mg/h, ou le bumétanide à la posologie de 1 à 4 mg IV/j ;

– une surveillance de la kaliémie est nécessaire ;

– en cas de rétention réfractaire aux diurétiques de l'anse, il est possible d'y associer de l'hydrochlorothiazide, de la métolazone ou de la spironolactone ;

– en cas d'insuffisance rénale, de plus fortes doses de diurétiques sont nécessaires. L'ultrafiltration ou l'hémodialyse peut parfois être nécessaire.

Les **vasodilatateurs** permettent de soulager la surcharge pulmonaire en diminuant notamment la précharge. Ils sont utilisés si et seulement si la pression artérielle est normale ou élevée, en l'absence de sténose valvulaire serrée :

– pour exemple, on commence fréquemment par de la nitroglycérine en spray (Natispray® 400 µg, 2 bouffées sublinguales) toutes les 5 à 10 minutes ;

– puis, on peut effectuer un relai par perfusion intraveineuse : la nitroglycérine est débutée à 10-20 µg/min (pouvant être augmentée jusqu'à 200 µg/min) ; le dinitrate d'isosorbide (Risordan®) est généralement débuté à 1 mg/h (pouvant être augmenté jusqu'à 10 mg/h adapté à la pression artérielle systémique).

La **ventilation mécanique non invasive avec pression expiratoire positive** (PEP) est nécessaire en cas d'œdème pulmonaire avec signes de gravité :

– habituellement initiée à des taux de PEP de 5-7,5 cmH_2O qui peuvent être augmentés sans dépasser 10 cmH_2O, avec une FiO_2 supérieure ou égale à 40 % adaptée à la saturation artérielle en oxygène ;

– on privilégie les modes CPAP ou VNI sachant que la VNI offre l'avantage de la CPAP (avec l'effet PEP), mais y associe l'avantage de l'aide inspiratoire qui permet de diminuer le travail respiratoire et donc la consommation d'oxygène du myocarde et l'épuisement. La VNI est à privilégier en cas d'hypercapnie associée.

En cas de non-contrôle de l'oxygénation, l'intubation et la **ventilation mécanique** sont indiquées.

En présence d'un bas débit cardiaque (hypotension artérielle, signes d'hypoperfusion viscérale) ou d'OAP réfractaire, les **inotropes** sont débutés. La dobutamine a une action inotrope et chronotrope positive, elle est prescrite habituellement à la posologie de 2 à 20 µg/kg/min. Son utilisation nécessite une surveillance continue ECG étant donné le risque accru de troubles du rythme.

Les traitements au long cours par IEC/ARA2 des patients insuffisants cardiaques chroniques doivent être maintenus autant que possible (à arrêter dans certaines conditions : état de choc, etc.).

Il n'existe pas de consensus concernant la gestion des traitements par bêtabloquants : en fonction du tableau clinique, ils peuvent être maintenus, diminués, voire arrêtés provisoirement (notamment en cas de troubles de conduction, bronchospasme, choc cardiogénique, ou de non-réponse au traitement initial). Ils ne doivent en aucun cas être introduits en phase aiguë chez un patient instable.

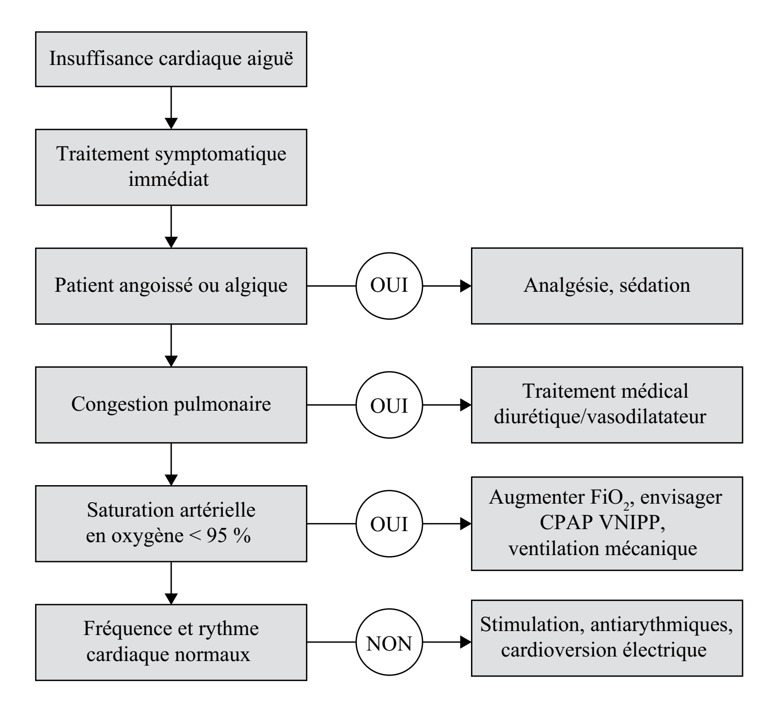


Figure 10-1 **Algorithme de traitement initial de l'insuffisance cardiaque aiguë.**

Le traitement étiologique est primordial. Par exemple, un syndrome coronarien aigu compliqué d'œdème pulmonaire peut être une indication à une revascularisation en urgence. En cas de fibrillation auriculaire, la cardioversion électrique externe peut être recommandée, notamment si la fréquence ventriculaire est rapide ; le traitement antithrombotique est alors préconisé en dehors de toute contre-indication.

La figure 10-1 présente l'algorithme de traitement initial.

ŒDÈME PULMONAIRE LÉSIONNEL : LE SYNDROME DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE AIGUË

Physiopathologie

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) résulte de l'altération de la membrane alvéolo-capillaire par un mécanisme lésionnel responsable de l'augmentation de la perméabilité de la barrière

endothéliale pulmonaire. Il n'existe pas d'augmentation de la pression hydrostatique microvasculaire, à la différence de l'OAP cardiogénique. Le SDRA est caractérisé par des lésions anatomopathologiques de dommages alvéolaires diffus.

Ces anomalies ont comme conséquence des perturbations des rapports ventilation/perfusion et une diminution de la compliance pulmonaire.

Définition

Plusieurs éléments sont nécessaires pour porter le diagnostic de SDRA et les critères ont été récemment redéfinis (Tableau 10-III).

– Détresse respiratoire aiguë avec début brutal et un facteur étiologique.

– Hypoxémie avec un rapport $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg. Si le rapport PaO_2/FiO_2 est entre 200 et 300 mmHg, on parle alors « d'agression pulmonaire aiguë (ALI)» ou de « SDRA léger » (qui correspond à la forme moins sévère de SDRA) ; si le rapport PaO_2/FiO_2 est entre 100 et 200 mmHg, on parle d'ARDS modéré et si le rapport PaO_2/FiO_2 est inférieur ou égal à 100, on parle d'ARDS sévère.

– Absence d'argument pour une insuffisance cardiaque gauche.

– Présence d'images alvéolaires classiquement non systématisées, bilatérales, diffuses, compatibles. Cependant, les images peuvent être trompeuses (unilatérales ou absentes) au début. Trois stades sont classiquement décrits : opacités en verre dépoli, opacités réticulo-nodulaires et fibrose en rayon de miel.

Le SDRA est une complication grave avec une mortalité élevée (30 à 70 % selon les étiologies) nécessitant une prise en charge réanimatoire.

Tableau 10-III **Critères diagnostiques du SDRA (Berlin, 2012).**

Anamnèse	Survenue moins d'une semaine après une agression ou l'apparition ou l'aggravation de signes respiratoires
Imagerie thoracique (radiographie ou tomodensitométrie)	Opacités pulmonaires non complètement expliquées par des épanchements pleuraux, atélectasies ou nodules
Origine de l'œdème	Insuffisance respiratoire non complètement expliquée par une insuffisance cardiaque ou une surcharge Nécessite une exploration (échocardiographie)
Altération de l'oxygénation – Légère – Modérée – Sévère	 $200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300$ avec PEP ≥ 5 $100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$ avec PEP ≥ 5 $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ avec PEP ≥ 5

Étiologies

Le SDRA complique l'évolution de nombreuses pathologies :

– respiratoires : pneumopathies infectieuses, pneumopathies d'inhalation de liquides ou de toxiques, noyade, contusion pulmonaire, etc. ;

– ou extrarespiratoires : sepsis, pancréatite aiguë, péritonite, circulation extracorporelle, transfusions multiples, polytraumatisme, brûlures étendues, etc.

Traitement

– La prise en charge s'effectue en réanimation.

– Le traitement étiologique est primordial.

– Le traitement symptomatique repose avant tout sur la ventilation mécanique avec une stratégie de ventilation dite « protectrice » avec une optimisation des réglages (notamment d'un bas volume courant 6 ml/kg et d'une pression télé-expiratoire positive, PEEP) afin d'assurer des échanges gazeux adéquats tout en évitant les complications barotraumatiques.

– Le positionnement en décubitus ventral est parfois nécessaire. On peut également être amené à sédater et/ou à curariser les patients.

– Le contrôle de l'hémodynamique par inotropes positifs ou vasopresseurs est habituel.

POUR EN SAVOIR PLUS

FAN E, NEEDHAM DM, STEWART TE. Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. JAMA, 2005, *294* : 2889-2896.

ISNARD R, LECHAT P, KOMAJDA M. Traitement de l'insuffisance cardiaque. EMC, Cardiologie-Angéiologie. Paris, Elsevier, 1996 :11-036-G-50.

HUNT SA, ABRAHAM WT, CHIN MH et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. J Am Coll Cardiol 2009, *53* : 1-90.

POUSSET F, ISNARD R ET KOMAJDA M. Insufisance cardiaque : aspects épidémiologiques, cliniques et pronostiques. EMC, Cardiologie. Paris, Elsevier, 2003 : 11-036-G-20.

RICHARD JC, GIRAULT C, LETEURTRE S, LECLERC F ; Groupe d'experts de la SRLF. Prise en charge ventilatoire du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclu). Recommandations d'experts de la Société de réanimation de langue française. Réanimation, 2005, *14* : 313-322.

MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE

O. Sanchez

ÉPIDÉMIOLOGIE

Incidence

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) regroupe les thromboses veineuses profondes (TVP) et les embolies pulmonaires (EP). Il s'agit d'une maladie fréquente dont l'incidence annuelle, en France, est estimée à 180 cas pour 100 000 habitants dont 120 TVP et 60 EP, soit environ 110 000 cas par an dont 40 000 EP. L'incidence annuelle de la MTEV augmente avec l'âge.

Pronostic

Les facteurs de risque de mortalité de l'EP sont la tolérance hémodynamique (état de choc) et le terrain sur lequel survient cette EP (âge, insuffisance respiratoire chronique ou cardiaque, et cancer). On distingue trois groupes de gravité différente :

– les EP graves (5 % des cas) : responsables d'un état de choc à l'admission (pression artérielle systolique [PAS] < 90 mmHg ou chute de la PAS > 40 mmHg par rapport à la PAS de base pendant 15 minutes consécutives). La mortalité hospitalière est de 25-50 % ;

– les EP de gravité intermédiaire (10-15 % des cas) : sans état de choc mais accompagnées d'une dilatation des cavités cardiaque droites à l'échocardiographie et/ou d'une élévation des biomarqueurs cardiaques (*brain natriuretic peptide* [BNP], N-terminal-proBNP [NT-proBNP], troponine). La mortalité hospitalière est de 5-10 % ;

– les EP non graves (80-90 % des cas) : sans état de choc et sans signe de dysfonction ventriculaire droite. La mortalité hospitalière est inférieure à 5 %.

DIAGNOSTIC

La suspicion d'EP nécessite une approche rigoureuse et rapide (idéalement ≤ 48 h) en trois étapes. La première consiste à estimer la probabilité clinique, la seconde à doser les D-dimères et la troisième à prescrire des examens d'imagerie qui seront interprétés en fonction

de la probabilité clinique initiale (Figure 10-2). À l'issue de cette démarche, une décision thérapeutique doit être prise : traiter ou non le patient par des anticoagulants. Il est donc important d'éliminer ou de confirmer le diagnostic d'EP avec la plus faible marge d'erreur possible. En effet, les faux négatifs peuvent se traduire par des récidives thromboemboliques parfois mortelles, et les faux positifs, sources de traitements anticoagulants injustifiés, peuvent être à l'origine de complications hémorragiques graves.

Première étape : estimer la probabilité clinique

L'analyse des facteurs de risque, des symptômes et des signes cliniques permet d'établir la probabilité clinique soit de façon empirique, soit à l'aide d'un score (Tableau 10-IV). Plusieurs scores ont été décrits, ils ont des performances voisines. Dans tous les cas, on définit trois classes de probabilité clinique associées à des prévalences distinctes d'embolie pulmonaire. Quand la probabilité clinique est faible, la prévalence de l'EP est inférieure à 10 % ; quand elle est

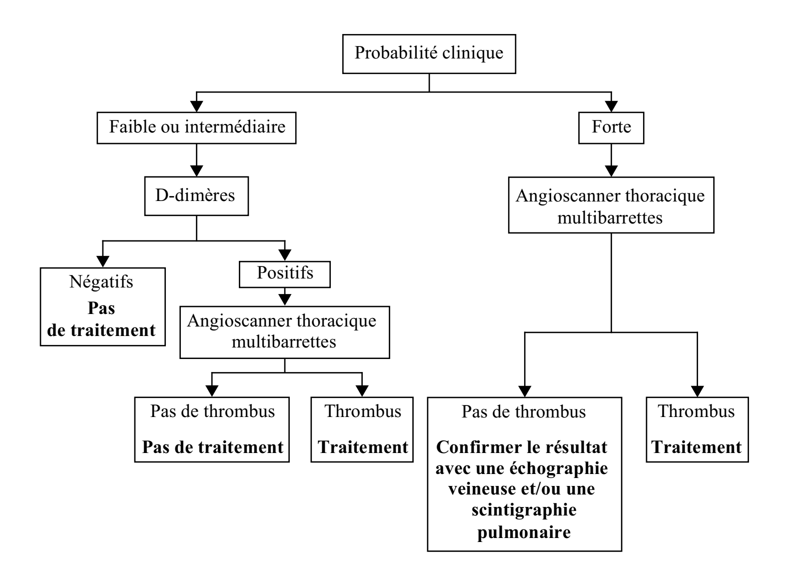


Figure 10-2 **Algorithme diagnostique chez un patient suspect d'embolie pulmonaire non grave et ne présentant pas de contre-indication à l'injection d'iode.**

intermédiaire, la prévalence est de l'ordre de 30 à 40 % ; et quand la probabilité clinique est forte, elle est supérieure à 60 %. La probabilité clinique représente la probabilité d'EP avant la réalisation des tests diagnostiques (probabilité prétest) et permet d'interpréter leurs résultats.

Deuxième étape : doser les D-dimères

Les D-dimères sont des produits de dégradation de la fibrine par la plasmine. Trois tests sont validés : Vidas®DD (ELISA), Liatest® (latex

Tableau 10-IV **Scores de probabilité clinique d'EP et de TVP.**

Score révisé de Genève simplifié de probabilité clinique d'EP		**Score de probabilité clinique de TVP de Wells**	
Variable	**Point**	**Variable**	**Point**
Âge > 65 ans	1	Cancer actif (dernier traitement ≤ 6 mois, ou palliatif)	1
Antécédent d'EP ou de TVP	1	Paralysie, parésie ou plâtre d'un membre inférieur	1
Chirurgie ou fracture d'un membre inférieur < 1 mois	1	Alitement de plus de 3 jours ou chirurgie majeure de 4 semaines	1
Cancer actif ou en rémission < 1 an	1	Douleur sur un trajet veineux	1
Douleur unilatérale d'un membre inférieur	1	Œdème de tout le membre inférieur	1
Hémoptysie	1	Plus de 3 cm de différence dans la circonférence des mollets	1
Fréquence cardiaque ≤ 75-94 battements/min	1	Œdème prenant le godet du côté symptomatique	1
Fréquence cardiaque ≥ 95 battements/min	2	Circulation veineuse collatérale non variqueuse	1
Douleur à la palpation d'un trajet veineux et œdème unilatéral d'un membre inférieur	1	Diagnostic alternatif au moins aussi probable que le diagnostic de TVP	1
Probabilité clinique faible	0 à 1	TVP peu probable	< 2
Probabilité clinique intermédiaire	2 à 4	TVP probable	≥ 2
Probabilité clinique forte	≥ 5		

quantitatif) et Tinaquant® (latex quantitatif). Ces tests sont très sensibles (≥ 96 %) ce qui signifie qu'un résultat au-dessous du seuil (500 µg/l) permet d'exclure le diagnostic d'EP sauf si la probabilité clinique est forte. Il ne faut pas doser les D-dimères si la probabilité clinique est forte (risque de faux négatif). Les D-dimères sont élevés dans de nombreuses situations (cancer, infections, chirurgie, traumatisme, etc.) et ne sont donc pas spécifiques de l'EP. Un test positif n'a de ce fait aucune valeur et doit faire réaliser d'autres examens.

Troisième étape : prescrire des examens d'imagerie

Angioscanner spiralé thoracique multibarrettes

Il s'agit de l'examen de première intention en raison de sa grande disponibilité, de son caractère non invasif et de ses très bonnes performances diagnostiques. Il est irradiant et nécessite l'injection de produit de contraste iodé. Il est contre-indiqué en cas d'allergie aux produits de contraste ou d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min). Il visualise directement les thrombus dans les artères pulmonaires sous la forme de lacune endovasculaire ou d'absence d'opacification d'une section artérielle pulmonaire. Les scanners multibarrettes sont très sensibles. Un angioscanner spiralé thoracique multibarettes négatif permet donc d'exclure le diagnostic d'EP avec une bonne sécurité sauf en cas de forte probabilité clinique.

Scintigraphie pulmonaire

Il s'agit d'un examen non invasif qui nécessite une injection intraveineuse d'agrégats d'albumine marqués au technétium 99 m (99 mTc) qui se répartissent dans le poumon. Les anomalies de la perfusion apparaissent sous forme de lacunes. L'étude de la ventilation utilise un gaz radioactif (le krypton 81 m ou 99 mTc) que l'on fait inhaler au patient. Les images sont ensuite acquises sous différentes incidences et sont comparées à celles obtenues en perfusion. Cet examen s'interprète en 3 catégories selon les critères de l'étude PIOPED. Une scintigraphie pulmonaire normale (absence de défect sur toutes les incidences en ventilation et perfusion) a une valeur prédictive négative de 96 %. Elle élimine l'EP quelle que soit la probabilité clinique. La valeur prédictive positive de l'aspect de haute probabilité (plusieurs défects de perfusion sans anomalie ventilatoire), n'est que de 87 % mais atteint 96 % quand une scintigraphie de haute probabilité est associée à une forte probabilité clinique ce qui permet d'affirmer le diagnostic sans autre examen. Cinquante à 70 % des

scintigraphies sont non diagnostiques et ne permettent ni d'éliminer le diagnostic ni de le confirmer. La scintigraphie est utile en cas de contre-indication au scanner (insuffisance rénale, allergie).

Échographie veineuse des membres inférieurs

Le diagnostic de thrombose veineuse repose sur l'absence de compression d'un segment veineux par la sonde d'échographie. La spécificité de cet examen est excellente (97 %) pour les veines proximales (veine poplitée, fémorale superficielle, profonde ou iliaque) chez un patient sans antécédent de TVP. Chez un patient ayant une suspicion clinique d'EP (quelle que soit la probabilité clinique), la mise en évidence d'une TVP proximale permet de poser le diagnostic de MTEV et de débuter le traitement anticoagulant sans confirmer la présence de l'EP. En revanche, la spécificité chute grandement pour les veines sous-poplitées et en cas d'antécédent de TVP car il est plus difficile d'apprécier la compressibilité de ces veines de plus petit calibre et de faire la part entre la présence de séquelles thrombotiques et une thrombose récente. La sensibilité est faible (de l'ordre de 50 %). Une échographie veineuse normale ne permet donc pas d'exclure le diagnostic d'EP. La rentabilité diagnostique de l'échographie veineuse est faible (10 % des patients suspects d'EP ont une échographie veineuse positive) et augmente (25 %) en cas de symptômes cliniques de TVP. Elle est donc utile en première intention chez un patient avec des D-dimères positifs et une contre-indication au scanner ou ayant des signes cliniques de TVP.

Angiographie pulmonaire

Elle n'est pratiquement plus utilisée en raison de son caractère invasif, de sa mauvaise concordance interobservateur pour les EP sous-segmentaires et de son risque accru de complication (troubles du rythme, hématome au point de ponction…).

Diagnostic de thrombose veineuse profonde

Les principes du diagnostic des thromboses veineuses sont identiques à ceux des EP. La probabilité clinique de TVP doit précéder la réalisation des examens complémentaires (*voir* Tableau 10-IV). Quand la probabilité clinique est faible (score < 2), un dosage des D-dimères est réalisé. Si la probabilité est forte (score ≥ 2) ou que les D-dimères sont positifs, une échographie veineuse explorant les veines proximales et les veines distales (sous-poplitées) est réalisée. Positive, elle confirme le diagnostic ; négative, elle exclut le diagnostic si la probabilité clinique est faible. En cas de probabilité clinique forte, il faut surveiller le patient en répétant l'examen 7 jours plus tard.

Terrains particuliers

Grossesse

Les D-dimères restent utiles, ils seront moins souvent négatifs mais leur sensibilité est inchangée. En cas de probabilité clinique non forte, un test négatif permettra d'exclure le diagnostic d'EP avec la même sécurité et évitera de faire d'autres examens. Quand ils sont positifs, il faut débuter par une échographie veineuse (examen non invasif et non irradiant). Si l'échographie est négative, il est possible de faire une scintigraphie de perfusion simple dont la valeur diagnostique est meilleure dans cette population. Un angio-scanner thoracique peut être réalisé car l'irradiation fœtale est très nettement inférieure au seuil, il faut en revanche prévenir le pédiatre de l'injection d'iode (risque de surcharge thyroïdienne fœtale).

Insuffisance respiratoire chronique obstructive

Le diagnostic d'EP est plus difficile sur ce terrain. Il convient de privilégier le scanner si les D-dimères sont positifs car la scintigraphie est plus souvent indéterminée en raison des anomalies respiratoires.

EP grave

La mortalité est élevée dans ce sous-groupe, il faut donc privilégier l'examen le plus rentable. La probabilité clinique est le plus souvent forte, les D-dimères sont donc inutiles et risquent de faire perdre du temps. Si le malade est intransportable, il faut privilégier les examens réalisables au lit du malade. L'échocardiographie peut suffire au diagnostic d'EP si elle met en évidence des signes de cœur pulmonaire aigu après exclusion des autres causes de choc et en cas de forte probabilité clinique. L'échographie veineuse peut également suffire si elle met en évidence une thrombose veineuse profonde proximale. Si le malade est transportable, la scintigraphie ou l'angioscanner thoracique peuvent être réalisés.

TRAITEMENT CURATIF

Traitement initial

Traitement anticoagulant conventionnel

Le traitement anticoagulant doit être institué dès que le diagnostic est suspecté, avant d'entreprendre les examens complémentaires, quitte à l'interrompre si le diagnostic est éliminé. Les contre-indications sont exceptionnelles et, dans la grande majorité des cas, relatives.

L'anticoagulation initiale fait appel soit à l'héparine non fractionnée (HNF), soit aux héparines de bas poids moléculaires (HBPM) ou au fondaparinux (Tableau 10-V). Ces trois traitements ont une efficacité équivalente. Les HBPM et le fondaparinux doivent être préférés en raison d'une meilleure biodisponibilité, d'un effet anticoagulant mieux prédictible et d'une plus grande simplicité d'utilisation. Du fait de leur élimination rénale, les HBPM et le fondaparinux sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

De nouvelles molécules anticoagulantes orales ont été évaluées dans le traitement préventif et curatif de la MTEV. Ces molécules inhibent le facteur Xa (rivaroxaban, apixaban) ou le facteur IIa (dabigatran) et ne nécessitent aucun ajustement de dose ni de monitoring de l'effet thérapeutique. De plus, le pic de concentration plasmatique (Tmax) est obtenu rapidement après une prise orale, ce qui autorise leur utilisation d'emblée sans prescription initiale d'une héparine. À ce jour, seul le rivaroxaban a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement curatif de l'EP et de la TVP (*voir* Tableau 10-V).

Tableau 10-V **Modalités du traitement anticoagulant initial.**

- **HNF (IV)** : bolus de 80 UI·kg^{-1} puis perfusion de 18 UI·kg^{-1}·h^{-1} adaptée au TCA entre 2 et 3 fois le témoin (équivalent à une héparinémie entre 0,3 et 0,6 UI), 6 h après chaque changement de posologie, et au moins une fois par jour. Surveillance des plaquettes 2 fois par semaine.

OU

- **HBPM (SC)** à dose curative (tinzaparine 175 UI/kg × 1/j ou enoxaparine 100 UI/kg × 2/j). Pas de contrôle biologique (sauf plaquettes J3-J5). Contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

OU

- **Fondaparinux (SC)** une fois par jour 5 mg si poids < 50 kg, 7,5 mg si poids entre 50 et 100 kg, 10 mg si poids > 100 kg. Pas de contrôle biologique. Contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- **Début des AVK** à J1 (warfarine : 5 mg/j) administrées concomitamment avec le traitement par HNF, HBPM ou fondaparinux. Dose ajustée à l'INR (2,0-3,0) à partir de J3, puis toutes les 48 heures. Arrêt de l'héparine après au moins 5 jours et 2 INR > 2 à 24 heures d'intervalle.

OU

- **Rivaroxaban (PO) :** 1 comprimé de 15 mg x 2/j pendant 21 jours, puis 1 comprimé de 20 mg/j. Contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

HNF : héparine non fractionnée ; IV : intraveineux ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; SC : sous-cutané ; AVK : antivitamine K ; PO : per os.

Traitement de l'EP grave

• **Oxygénothérapie et ventilation mécanique**

L'oxygénothérapie nasale suffit le plus souvent à corriger l'hypoxémie. La ventilation mécanique n'est utile qu'exceptionnellement, en cas d'arrêt cardiaque ou de troubles de la conscience.

• **Expansion volémique et traitement inotrope**

Une expansion volémique modérée (500 ml de sérum physiologique) est suffisante et améliore le débit cardiaque. L'inotrope de première intention est la dobutamine (5 µg/kg/min IVSE augmenté par paliers de 1-2 µg/kg/min toutes les 15 minutes jusqu'à amélioration de la pression artérielle ; dose maximale : 15 µg/kg/min). Elle améliore le débit cardiaque. En cas de choc persistant, la noradrénaline peut être associée.

• **Traitement fibrinolytique**

La seule indication reconnue est l'EP grave (état de choc), en l'absence de contre-indication absolue (Tableau 10-VI). L'indication en cas d'EP de gravité intermédiaire (avec dilatation des cavités droites) est débattue et a fait l'objet d'une évaluation dans un essai randomisé (PEITHO). Cette étude retrouve que la fibrinolyse prévient la survenue d'un état de choc sans toutefois réduire la mortalité, mais augmente le risque de saignement, ce qui implique de bien sélectionner les malades avant de porter l'indication.

Tableau 10-VI **Contre-indications au traitement fibrinolytique.**

Absolues
Hémorragie active
Accident ischémique cérébral de moins de 2 mois
Hémorragie intracrânienne
Relatives
Chirurgie majeure, accouchement, biopsie profonde, ponction d'un vaisseau non compressible datant de moins de 10 jours
Traumatisme datant de moins de 15 jours
Neurochirurgie ou chirurgie ophtalmologique datant de moins d'un mois
Hypertension sévère (systolique > 180 mmHg, diastolique > 120 mmHg)
Massage cardiaque prolongé
Taux de plaquettes < 100 000 mm^{-3}
Grossesse
Endocardite
Rétinopathie diabétique proliférative

Les modalités sont l'altéplase (rtPA), 100 mg administrés en 2 heures par voie veineuse périphérique, ou streptokinase à la dose de 1,5 M UI administrée en 2 heures par voie veineuse périphérique, ou urokinase 3 M UI administrée en 2 heures. L'héparine non fractionnée est interrompue pendant la fibrinolyse et reprise dès que le TCA est inférieur à 2 fois le temps du témoin. Les HBPM ou le fondaparinux n'ont pas d'AMM dans cette indication.

Filtre cave

Trois indications sont reconnues : contre-indication absolue ou temporaire aux anticoagulants et récidive d'EP prouvée (il faut un examen d'imagerie comparatif) sous traitement anticoagulant bien conduit (il faut récupérer les INR et/ou les TCA). L'ensemble de ces situations touche moins de 5 % des patients. Aucune autre indication n'est reconnue ou validée : ni les thromboses cave ni les thromboses dites « flottantes » ni les EP massives ne semblent justifier de cette technique.

Les filtres temporaires constituent une option intéressante en cas de contre-indication temporaire aux anticoagulants (chirurgie, polytraumatisme, accident hémorragique sous traitement, etc.).

Embolectomie chirurgicale

L'embolectomie sous circulation extracorporelle est une technique d'exception indiquée en cas d'EP massive avec état de choc et s'aggravant malgré un traitement médical optimal du choc et la fibrinolyse, ou en cas de contre-indication absolue à la fibrinolyse (post-opératoire immédiat par exemple). La décision, toujours prise au cas par cas, doit être précoce (dans un délai de 2 à 3 heures après la fibrinolyse) avant la survenue de lésions ischémiques ventriculaires droites qui constituent la première cause d'échec de cette technique.

Durée du traitement anticoagulant

La durée du traitement par AVK est variable selon la circonstance dans laquelle survient l'EP ou la TVP (Tableau 10-VII). La durée de traitement anticoagulant est la même pour la TVP proximale et l'EP. Quel que soit le contexte clinique, une durée minimale de 3 mois de traitement anticoagulant est recommandée. Au-delà de 3 mois, le contexte de survenue de l'EP ou de la TVP proximale est le paramètre déterminant du risque de récidive et de la durée du traitement anticoagulant. L'INR optimal doit être compris entre 2 et 3. Il est suggéré d'allonger la durée du traitement en cas de :

– thrombophilie majeure connue (déficit en antithrombine, en protéine C ou S, mutation homozygote du facteur V Leiden ou du gène de la prothrombine [II], ou thrombophilie multiple) et syndrome des antiphospholipides ;
– récidive de TVP proximale ou d'EP ;
– présence d'un filtre cave permanent ;
– hypertension pulmonaire post-embolique ;
– embolie pulmonaire grave ;
– préférence du patient.

MTEV et cancer

Le traitement de la MTEV au cours du cancer est particulièrement difficile. Plusieurs études montrent que le traitement anticoagulant classique reposant sur une héparinothérapie initiale suivie d'AVK est à la fois moins efficace et moins bien toléré chez les patients atteints de cancer qu'en l'absence de pathologie tumorale sous-jacente. En présence d'un cancer, il est démontré que le traitement prolongé par HBPM permet une réduction significative et importante du risque de récidive. Ces résultats ont été obtenus avec des posologies d'HBPM légèrement inférieures aux posologies curatives habituelles, sauf pour la tinzaparine. La posologie de la daltéparine est de 200 UI/kg 1 ×/j pendant 1 mois, suivie de 150 UI/Kg 1 ×/j. En alternative à la daltéparine, l'emploi de la tinzaparine (175 UI/Kg 1 ×/j) ou de l'enoxaparine

Tableau 10-VII **Durée du traitement par AVK d'un épisode d'EP ou de TVP proximale (d'après l'Afssaps, 2009).**

	Contexte de survenue	Risque annuel de récidive après arrêt d'un traitement de 3 mois	Durée de traitement recommandée
MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire	– Chirurgie – Immobilisation prolongée ≥ 3 jours – Fractures des membres inférieurs dans les 3 mois	Faible (3 %)	3 mois
MTEV avec facteur de risque persistant majeur	– Cancer en cours de traitement – Syndrome des antiphospholipides	Élevé (9 %)	À vie, tant que le facteur persiste
MTEV idiopathique	Aucun	Élevé (9 %)	≥ 6 mois

(150 UI/kg 1 ×/j) est recommandé. La durée du traitement par HBPM doit être idéalement de 3 à 6 mois en fonction de la tolérance et de l'évolution du cancer. Au-delà du 6e mois, si le cancer est toujours traité et si le patient tolère le traitement par HBPM, il est recommandé de poursuivre les HBPM ; si le cancer n'est plus traité ou si le patient ne tolère plus les HBPM, il est recommandé d'instaurer un relais par AVK. En cas de thrombopénie survenant au décours d'une chimiothérapie (plaquettes < 50 G/l), il est recommandé d'interrompre le traitement par HBPM et de le reprendre quand la concentration des plaquettes est à nouveau supérieure à cette valeur.

Thrombose veineuse profonde distale

Si une TVP distale (sous-poplitée) symptomatique isolée est confirmée objectivement, un traitement anticoagulant à dose curative est suggéré. À la phase initiale, une HBPM ou le fondaparinux doivent être préférés à une HNF avec un relais précoce par les AVK. En cas de premier épisode avec facteur déclenchant évident (par exemple un plâtre) et en l'absence de facteurs de risque persistant (par exemple un cancer), un traitement anticoagulant à dose curative de 6 semaines est recommandé. Une durée de 3 mois au moins est suggérée en cas de TVP distale symptomatique idiopathique, ou associée à un cancer, ou récidivante. Un lever précoce est recommandé, et le traitement sera, sauf cas particulier, ambulatoire. Une contention veineuse moyenne (20 à 30 mmHg) est assurée par des chaussettes ou des bas.

BILAN ÉTIOLOGIQUE

Le bilan étiologique recherche une anomalie de coagulation ou un cancer sous-jacent.

Bilan de coagulation :

– Nature : dosage des protéines C et S, de l'antithrombine, recherche de mutation des facteurs V et II, recherche d'anticoagulant lupique et d'anticorps anticardiolipine.

– Indications : MTEV idiopathique avant 60 ans.

Recherche d'un cancer méconnu

– Méthodes : examen clinique complet avec touchers pelviens, interrogatoire. Examens complémentaires orientés sur la clinique.

– Indications : MTEV idiopathique quel que soit l'âge.

POUR EN SAVOIR PLUS

AFFSAPS. Recommandations de bonne pratique. Afssaps, novembre 2009 (http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations/Prevention-et-traitement-de-la-maladie-thromboembolique-veineuse-en-medecine-recommandations-de-bonne-pratique).

TORBICKI A, PERRIER A, KONSTANTINIDES S et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism : the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the european society of cardiology (ESC). Eur Heart J, 2008, *29* : 2276-2315.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE

C. Tromeur et D. Montani

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie sévère, rare (prévalence estimée de 25/millions) caractérisée par une augmentation progressive des résistances vasculaires pulmonaires, secondaire à l'obstruction des petites artérioles pulmonaires (< 500 μm). Cette obstruction progressive du lit artériel pulmonaire va conduire à l'augmentation des pressions artérielles pulmonaires, à l'insuffisance cardiaque droite et au décès. Malgré l'avènement récent de thérapeutiques, il n'existe actuellement aucun traitement permettant de guérir définitivement la maladie et le pronostic de l'HTAP reste sombre (survie de 65 % à 3 ans).

Les définitions et les recommandations présentées dans ce chapitre sont issues des recommandations conjointes de l'European respiratory society (ERS) et de l'European society of cardiology (ESC) publiées en 2009.

DÉFINITION

Il est important de faire la distinction entre « hypertension pulmonaire (HTP) » qui définit simplement une augmentation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) sans présager du mécanisme et « l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) » qui définit un sous-groupe d'HTP (*voir* Chapitre 2, paragraphe « Hémodynamique »).

La réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit est indispensable pour affirmer le diagnostic d'HTP et en déterminer le mécanisme.

L'HTP est définie par une PAPm ≥ 25 mmHg au repos. On distingue ainsi l'HTP précapillaire définie par une PAPm supérieure ou égale à 25 mmHg, une pression artérielle pulmonaire occluse (PAPO) inférieure ou égale à 15 mmHg et un débit cardiaque normal ou diminué et l'HTP post-capillaire caractérisée par une PAPO supérieure à 15 mmHg (*voir* Chapitre 2, paragraphe « Hémodynamique »).

CLASSIFICATION

La classification actuelle des hypertensions pulmonaires est présentée dans le tableau 10-VIII. Elle intègre les découvertes les plus récentes dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'HTP. Il faut distinguer les HTAP proprement dites définies par le groupe 1, et les hypertensions pulmonaires dites secondaires de causes bien définies (groupes 2 à 5). Dans le groupe 1, on trouve des HTAP de mécanismes physiopathologiques proches : les HTAP idiopathiques (forme sporadique de la maladie), les HTAP héritables (contexte familial et/ou présence de mutations), les HTAP induites par des médicaments ou des toxiques (Tableau 10-IX), ou associées à différentes pathologies (connectivites, infection par le VIH, hypertension portale, cardiopathies congénitales, schistosomiases et anémies hémolytiques chroniques). La maladie veino-occlusive et l'hémangiomatose capillaire pulmonaire sont maintenant regroupées et individualisées dans un groupe 1' car elles présentent de nombreux points communs avec l'HTAP mais aussi des spécificités de prise en charge.

Cette classification a pour objectif de regrouper des pathologies de mécanismes physiopathologiques communs et d'orienter la prise en charge. Les traitements spécifiques de l'HTAP sont réservés aux HTP du groupe 1. Dans les autres groupes, le traitement de l'HTP repose principalement sur le traitement de la cause : traitement de la cardiopathie gauche, de l'insuffisance respiratoire, thrombo-endartériectomie pulmonaire en cas d'HTP post-embolique chronique.

DIAGNOSTIC

Manifestations cliniques

Il n'existe pas de signes spécifiques d'HTAP. Les manifestations cliniques sont le reflet du retentissement de la maladie sur le cœur droit (cœur pulmonaire chronique) ou représentées par les symptômes liés à la maladie sous-jacente associée (connectivites, cirrhose…).

Tableau 10-VIII **Classification des hypertensions pulmonaires (HTP) (d'après Galie et al., 2009).**

1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
- 1.1. Idiopathique
- 1.2. Héritable
  - 1.2.1. Mutations *BMPR2*
  - 1.2.2. Mutations *ALK1*, *endogline* (avec ou sans maladie de Rendu-Osler)
  - 1.2.3. Mutations inconnues.
- 1.3. Induite par des médicaments ou des toxiques
- 1.4. Associée à :
  - 1.4.1. Connectivites
  - 1.4.2. Infection par le VIH
  - 1.4.3. Hypertension portale
  - 1.4.4. Cardiopathies congénitales
  - 1.4.5. Schistosomiases
  - 1.4.6. Anémies hémolytiques chroniques
- 1.5. HTP persistante du nouveau-né

1'. Maladie veino-occlusive pulmonaire et hémangiomatose capillaire pulmonaire

2. HTP des cardiopathies gauches
- 2.1. Dysfonction systolique
- 2.2. Dysfonction diastolique
- 2.3. Valvulopathies

3. HTP des maladies respiratoires et/ou hypoxémies chroniques
- 3.1. BPCO
- 3.2. Pneumopathies interstitielles
- 3.3. Autres maladies respiratoires restrictives et/ou obstructives
- 3.4. Syndromes d'apnées du sommeil
- 3.5. Syndromes d'hypoventilation alvéolaire
- 3.6. Exposition chronique à l'altitude élevée
- 3.7. Anomalies du développement

4. HTP post-embolique chronique

5. HTP de mécanisme multifactoriel ou incertain
- 5.1. Maladies hématologiques : syndromes myéloprolifératifs, splénectomie
- 5.2. Maladies systémiques : sarcoïdose, histiocytose X, lymphangioléiomyomatose
- 5.3. Maladies métaboliques : glycogénoses, maladie de Gaucher, dysthyroïdies
- 5.4. Autres : obstructions vasculaires pulmonaires tumorales, médiastinites fibreuses, insuffisance rénale chronique en dialyse

Tableau 10-IX **Médicaments et toxiques associés à l'HTAP (d'après Galiè et al., 2009).**

Certain	Possible	Probable	Peu probable
Aminorex	Phénylpropanolamine	Amphétamines	Contraceptifs oraux
Fenfluramine	Millepertuis	L-tryptophane	Œstrogènes
Dexfenfluramine Benfluorex	Chimiothérapies	Méthamphétamines	Tabagisme
Huile de colza toxique	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	Dasatinib	

Interrogatoire

À l'interrogatoire, les antécédents personnels médicaux peuvent orienter vers une étiologie spécifique : sclérodermie (forme limitée et diffuse), hypertension portale, cardiopathie congénitale, infection VIH, maladies respiratoires chroniques. L'exposition à des traitements ou des toxiques reconnus pour favoriser l'HTAP doit être recherchée (*voir* Tableau 10-IX). La pathologie d'un parent compatible avec un antécédent d'HTP (décès prématuré, mort subite, tableau d'insuffisance cardiaque droite) est un élément faisant suspecter une HTAP héritable.

Signes fonctionnels

La dyspnée d'effort est le signe le plus souvent retrouvé (90 %), elle est progressivement croissante. La gravité est évaluée par la classification fonctionnelle (I à IV) de la New York heart association (NYHA) (Tableau 10-X). Les douleurs thoraciques, les lipothymies ou les syncopes sont à rechercher systématiquement. Elles peuvent survenir surtout à l'effort et représentent des critères majeurs de gravité de la maladie. Les palpitations peuvent traduire un trouble permanent ou intermittent du rythme cardiaque (ACFA, flutter). Les hémoptysies, généralement minimes et secondaires à une hypertrophie bronchique, peuvent nécessiter une embolisation artérielle bronchique en cas de saignement majeur. Une dysphonie peut témoigner d'une paralysie récurentielle gauche secondaire à la compression du nerf récurrent par le tronc de l'artère pulmonaire gauche dilatée (syndrome d'Ortner).

Examen clinique

Les signes d'insuffisance ventriculaire droite (turgescence jugulaire, reflux hépato-jugulaire, hépatalgie) doivent être recherchés systématiquement.

Tableau 10-X **Classification fonctionnelle de la New York heart association (NYHA).**

I	Absence de limitation fonctionnelle pour les activités physiques habituelles ; ces activités ne causent pas de dyspnée, de fatigue, de douleur thoracique ou de malaise
II	Limitation fonctionnelle légère pour les activités physiques : il n'y a pas d'inconfort au repos, mais des activités physiques normales causent de la dyspnée, de la fatigue, des douleurs thoraciques ou des malaises
III	Limitation fonctionnelle importante pour les activités physiques : il n'y a pas d'inconfort au repos, mais des activités physiques peu importantes causent de la dyspnée, de la fatigue, des douleurs thoraciques ou des malaises
IV	Incapacité à réaliser toute activité physique et/ou signes d'insuffisance cardiaque droite. La dyspnée et la fatigue peuvent être présentes au repos et accentuées par toute activité physique

Des œdèmes des membres inférieurs, une ascite et un anasarque soulignent la sévérité de l'insuffisance cardiaque droite. L'auscultation cardiaque retrouve le plus souvent un éclat du B2 au foyer pulmonaire, un souffle systolique d'insuffisance tricuspide et, plus rarement, un souffle diastolique d'insuffisance pulmonaire. L'auscultation pulmonaire est normale et contraste avec l'importance de la dyspnée. Des signes extrarespiratoires doivent être recherchés, notamment le syndrome de Raynaud plus fréquemment retrouvé dans la sclérodermie systémique.

Explorations d'une hypertension pulmonaire

Explorations orientant le diagnostic

• **La radiographie de thorax** retrouve une hypertrophie du tronc et des branches proximales des artères pulmonaires contrastant avec une raréfaction vasculaire périphérique. Il existe une cardiomégalie à prédominance droite avec augmentation de l'index cardio-thoracique. Elle peut cependant être normale dans 10 % des cas. D'autres signes comme l'emphysème et/ou fibrose pulmonaire ou la mise en évidence d'un syndrome interstitiel ou d'un épanchement pleural non étiqueté doivent être recherchés pour diagnostiquer une pathologie sous-jacente.

• **L'électrocardiogramme** (ECG) est pathologique dans 80 % des cas. Il peut montrer une déviation axiale droite (aspect S1Q3), une hypertrophie auriculaire droite (onde P ample en DII-DIII, bifide en V1), une hypertrophie ventriculaire droite (grande onde R en V1,

onde R inférieure à S), des troubles secondaires de repolarisation dans les dérivations droites. L'ECG n'est toutefois pas un bon outil de dépistage.

• **Les tests biologiques** : une polyglobulie, conséquence d'une hypoxémie, et une thrombopénie modérée peuvent être observées. Les perturbations du bilan hépatique reflètent l'insuffisance cardiaque droite ou témoignent d'une pathologie hépatique avec hypertension portale. L'hyponatrémie accompagnant l'insuffisance cardiaque évoluée est de mauvais pronostic.

• **L'échographie transthoracique** est l'examen de référence pour le dépistage de l'HTAP, elle permet d'estimer le niveau des pressions artérielles et de rechercher une étiologie cardiologique (cardiopathies gauches, cardiopathies congénitales). L'estimation de la PAP systolique se fait grâce à l'analyse des flux d'insuffisance tricuspide (IT). Classiquement, une vitesse d'IT supérieure à 3 m/s est en faveur d'une élévation de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS) supérieure à 45 mmHg et doit conduire à la réalisation d'une exploration hémodynamique afin de confirmer le diagnostic. Une vitesse d'IT entre 2,5 et 3 m/s associée à une dyspnée doit également pousser à la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit. Les autres signes échocardiographiques sont une dilatation des cavités droites reflétant l'élévation de la pression auriculaire droite, une dilatation et/ou hypertrophie du ventricule droit, un septum paradoxal pouvant entraîner une réduction des dimensions des cavités cardiaques gauches. Un épanchement péricardique peut être également observé : c'est un élément de mauvais pronostic. Il faut rappeler qu'une échographie cardiaque normale n'élimine pas le diagnostic d'HTP.

Confirmation du diagnostic par cathétérisme cardiaque droit

Le cathétérisme cardiaque droit est le seul examen permettant de confirmer le diagnostic d'HTP et de déterminer le mécanisme pré- ou post-capillaire. En cas d'HTAP confirmée, il faut compléter par un test de vasodilatation en aigu, généralement par du monoxyde d'azote (NO) inhalé. Les patients dits « répondeurs » (diminution de la PAPm > 10 mmHg pour parvenir à une valeur < 40 mmHg avec un débit cardiaque normal ou augmenté) peuvent bénéficier d'un traitement par inhibiteurs calciques et ont un meilleur pronostic.

Lors du cathétérisme droit, il peut être réalisé également une épreuve de remplissage permettant de démasquer une dysfonction diastolique du ventricule gauche, une mesure des pressions sus-hépatiques démasquant une hypertension portale et des mesures étagées de la saturation en oxygène permettent de localiser un shunt gauche-droite par la présence d'un enrichissement en oxygène.

Explorations permettant la classification de l'HTP

• **La scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion est** un examen indispensable. Lorsqu'elle est normale, elle permet d'éliminer le diagnostic d'HTP post-embolique chronique.

• **L'angioscanner thoracique** peut montrer une dilatation des artères pulmonaires proximales, un aspect de perfusion en mosaïque, une hypertrophie de la circulation bronchique (notamment dans le cœur pulmonaire chronique post-embolique), une cardiomégalie à prédominance droite. Il permet d'explorer une HTP post-embolique chronique et d'évaluer le niveau d'obstruction (proximal ou distal). Il permet également de dépister une pathologie respiratoire sous-jacente. D'autre part, il peut mettre en évidence la présence de nodules flous centrolobulaires, d'épaississements des septa et d'adénopathies médiastinales, évocateurs de maladie veino-occlusive ou d'hémangiomatose capillaire pulmonaire.

• **Les épreuves fonctionnelles respiratoires** retrouvent habituellement des volumes et des débits sensiblement normaux. En revanche, une diminution de la DLCO est fréquente ; elle peut être effondrée en cas de maladie veino-occlusive. Une oxymétrie nocturne complétée d'une polysomnographie peut être utile pour un éventuel syndrome d'apnées du sommeil. Une hypoxémie est une hypocapnie sont souvent observées (très fréquentes à l'effort) et la présence d'une hypoxémie profonde doit faire évoquer une maladie veino-occlusive, une pathologie respiratoire chronique, ou un shunt vrai (cardiopathie congénitale, foramen ovale perméable).

• La présence d'une hémorragie alvéolaire sur un **lavage broncho-alvéolaire** évoque le diagnostic de maladie veino-occlusive ou d'hémangiomatose capillaire pulmonaire.

• **Les examens biologiques** comprennent les sérologies VIH et des hépatites B et C. Un bilan auto-immun est réalisé à la recherche de connectivite associée. Le dosage de la TSH dépiste une dysthyroïdie pouvant être responsable d'un hyperdébit cardiaque.

• **L'échographie abdominale** associée au Doppler du tronc porte permet de dépister une hypertension portale par la mesure du gradient de pression veineuse. De plus, elle permet de rechercher des pathologies hépatiques (cirrhose du foie, cavernome portal…). Une endoscopie digestive haute à la recherche de varices œsophagiennes permet de compléter le bilan.

Explorations permettant d'évaluer la sévérité de l'HTP

• **Le test de marche de 6 minutes** permet une évaluation objective, simple et reproductible, reflétant les activités de la vie quotidienne et la qualité de vie. Il doit être associé à une mesure continue de l'oxymétrie, de la fréquence cardiaque et de l'évaluation d'un score de dyspnée (score

de Borg). La distance initiale parcourue est un facteur pronostic indépendant de mortalité.

• **L'épreuve d'effort cardio-pulmonaire maximale** doit être réalisée avec précaution et dans des centres ayant l'expertise de l'HTP. Il montre une diminution du niveau d'effort atteint, du seuil anaérobie (avec acidose précoce), de la consommation maximale en O_2 (VO_2 max) ainsi que l'augmentation de la pente de la relation VE/VCO_2 (ventilation/production de CO_2) traduisant l'inadaptation du débit cardiaque et l'hyperventilation.

• **Les dosages du BNP ou NT-proBNP** sont des marqueurs de sévérité, en particulier lors des décompensations cardiaques droites. La troponine T, l'uricémie et l'hyponatrémie sont aussi des facteurs pronostiques moins utilisés en pratique.

PRISE EN CHARGE DE L'HTAP

La prise en charge des HTP des groupes 2, 3, 4 et 5 correspond à la prise en charge de la pathologie causale. Les recommandations ci-dessous concernent la prise en charge de l'HTAP (groupe 1). Le traitement de l'HTAP consiste à s'opposer aux effets délétères de la vasoconstriction, du remodelage, de la thrombose vasculaire pulmonaire et de l'insuffisance cardiaque droite.

Mesures générales

Les activités physiques doivent être guidées par les symptômes. Les données actuelles sur les programmes de réhabilitation ne permettent pas de déterminer leur rapport bénéfice/risque et ne doivent pas être réalisés en dehors de programme de recherche. Les séjours en altitude (> 800 m) et les voyages aériens dans des cabines non pressurisées sont contre-indiqués afin de limiter la vasoconstriction hypoxique. Les conséquences de l'HTP pouvant être fatales pour la mère et l'enfant du fait des modifications hormonales et hémodynamiques, la grossesse est formellement contre-indiquée et il faut donc instaurer une contraception efficace chez les femmes en période d'activité génitale. Tout acte invasif doit être discuté et si possible effectué dans des centres spécialisés dans la prise en charge d'HTAP et les anesthésies générales ne doivent être réalisées qu'en cas d'absolue nécessité.

Traitement symptomatique

L'anticoagulation au long cours limiterait la mortalité des patients par réduction des phénomènes de thrombose in situ. Un traitement par

antivitamines K est instauré en l'absence de contre-indication (objectif : INR entre 1,5 et 2,5). Les diurétiques permettent de diminuer la surcharge ventriculaire droite et leur posologie est adaptée à la clinique mais peut être ajustée en fonction des pressions de remplissage cardiaque droit. L'oxygénothérapie est un traitement symptomatique et doit être envisagé chez des patients présentant une hypoxémie sévère. Les inhibiteurs calciques sont utiles chez un faible nombre de patients dits « répondeurs » lors du test de vasoréactivité réalisé au cours du cathétérisme droit (diminution de la PAPm > 10 mmHg pour parvenir à une valeur < 40 mmHg avec un débit cardiaque normal ou augmenté). En dehors de ce contexte particulier, l'utilisation des inhibiteurs calciques est délétère.

Traitements spécifiques

Dans l'HTAP, il existe une diminution de la production de prostacycline et de NO, qui sont de puissants vasodilatateurs et antiproliférants, et une augmentation de production d'endothéline qui est un puissant vasoconstricteur et un facteur favorisant la prolifération. L'objectif des traitements spécifiques de l'HTAP est donc de contrebalancer ces mécanismes et ciblent ces 3 voies de la dysfonction endothéliale.

Dérivés de la prostacycline

Ils sont disponibles par voie intraveineuse continue, sous-cutanée continue ou inhalée. Il n'existe pas actuellement de forme orale de prostacycline. L'époprostenol (Flolan®) a été le premier traitement disponible dans l'HTAP et il est administré par voie intraveineuse continue à l'aide d'une pompe connectée à un cathéter sous-clavier tunnélisé. Il s'agit d'une thérapeutique complexe, inconfortable et coûteuse. Néanmoins, chez des patients en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA, le traitement a prouvé qu'il améliore de façon significative les symptômes, les paramètres hémodynamiques ainsi que la survie. C'est donc le traitement de référence des formes les plus sévères. L'arrêt du traitement de façon soudaine peut se compliquer d'une aggravation brutale de l'HTAP potentiellement mortelle. Le trépostinil (Remodulin®) et l'iloprost (Ventavis®) sont des analogues stables de la prostacycline qui s'administre par voie sous cutanée en continu pour l'un et par voie inhalée pour l'autre.

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline

L'objectif de ces traitements est de bloquer les effets de l'endothéline sur les cellules musculaires lisses pulmonaires par antagonisme des récepteurs de l'endothéline.

Deux traitements sont utilisables par voie orale : le bosentan (Tracleer®), antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline (ETRA et ETRB), et l'ambrisentan (Volibris®), antagoniste spécifique des récepteurs ETRA de l'endothéline.

Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5

La diminution de la production de NO est à l'origine d'une diminution de la GMPc et donc de son effet vasodilateur et antiproliférant. L'apport de NO étant impossible en dehors d'une prise en charge réanimatoire, les inhibiteurs des phosphodiestérases de type 5 (iPDE5) sont utilisés pour bloquer la dégradation de la GMPc et donc augmenter son effet vasodilatateur et antiproliférant. Les iPDE5 ont l'avantage d'être administrés par voie orale et n'ont pas d'effet secondaire hépatique. Il s'agit du sildenafil (Revatio®) et du tadalafil (Adcirca®).

Il est essentiel de noter que l'ensemble des traitements spécifiques de l'HTAP peut induire des œdèmes pulmonaires parfois sévères chez les patients présentant une maladie veino-occlusive ou une hémangiomatose capillaire pulmonaire, caractérisée respectivement par une atteinte veinulaire pulmonaire ou capillaire pulmonaire prédominante.

Transplantation pulmonaire

C'est le seul traitement curatif de l'HTAP. Elle peut être bipulmonaire ou cardio-pulmonaire. La transplantation pulmonaire est parfois proposée en cas d'échec du traitement médicamenteux. Les survies sont de 75 % à 1 an et 50 % à 5 ans.

Recommandations actuelles

Malgré les avancées en termes de thérapeutiques ces dernières années, aucun traitement médicamenteux ne permet de guérir l'HTAP. En revanche, ils permettent d'améliorer le pronostic, l'allongement de la durée avant aggravation clinique, et d'améliorer la qualité de vie. L'objectif majeur serait de passer d'une maladie invalidante et mortelle à une maladie chronique sans handicap majeur.

Le tableau 10-XI présente les traitements recommandés en première intention dans la prise en charge initiale de l'HTAP. Ces recommandations thérapeutiques sont proposées en fonction de la classe fonctionnelle (II à IV). Cependant, contrairement aux recommandations actuelles, la plupart des patients ne sont pas traités en première intention par monothérapie, l'association de traitements se fait soit d'emblée, soit après échec de la première ligne de traitement.

Tableau 10-XI **Traitements recommandés en première intention dans la prise en charge initiale de l'HTAP (d'après Galiè et al., 2009).**

Traitement initial de l'HTAP*		
Classe fonctionnelle II	**Classe fonctionnelle III**	**Classe fonctionnelle IV**
ARE (Ambrisentan, bosentan) **iPDE5** (Sildénafil, tadalafil)	**ARE** (Ambrisentan, bosentan) **iPDE5** (Sildénafil, tadalafil) **Prostacyclines et dérivés** (epoprosténol IV, tréprostinil SC, iloprost INH)	Epoprosténol IV

* Ces traitements spécifiques de l'HTAP sont proposés chez les patients non répondeurs au test de vasodilatation aiguë (traitement recommandé par inhibiteurs calciques) ou répondeurs avec une réponse insuffisante aux inhibiteurs calciques.
ARE : antagonistes des récepteurs de l'endothéline ; iPDE5 : inhibiteurs des phosphodiestérases de type 5.

D'autres thérapeutiques ciblant des voies physiopathologiques différentes comme les inhibiteurs de tyrosine kinase ont montré des résultats encourageants dans les modèles animaux mais leur rapport bénéfice/risque reste à évaluer dans l'HTAP. Enfin, le dépistage précoce par échographie cardiaque dans des groupes à risque (sclérodermie, VIH, expositions aux anorexigènes, drépanocytose), permet de diagnostiquer des formes moins graves et évoluées de la maladie.

POUR EN SAVOIR PLUS

GALIÈ N, HOEPER MM, HUMBERT M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J, 2009, *34* : 1219-1263.

COMPLICATIONS PULMONAIRES DES HÉMOGLOBINOPATHIES CHEZ L'ADULTE

B. Maitre

La capacité de transport d'oxygène dans les globules rouges dépend de l'existence d'une hémoglobine fonctionnelle. Des anomalies génétiques peuvent produire des sous-unités anormales ou des protéines dysfonctionnelles. Les anomalies génétiques les plus communes sont les syndromes drépanocytaires et les thalassémies.

SYNDROMES DRÉPANOCYTAIRES MAJEURS

La drépanocytose est une maladie génétique de transmission autosomique récessive monogénique, monomutationnelle. Il existe une grande hétérogénéité dans l'expression phénotypique des syndromes drépanocytaires majeurs qui regroupent les patients porteurs d'une drépanocytose homozygote SS ou hétérozygote composite SC ou Sβthal et seulement 15 % des patients porteurs d'un syndrome drépanocytaire majeur vont développer une maladie sévère, mais tous les patients sont exposés à la survenue d'une complication aiguë qui peut être fatale. Les patients porteurs d'un trait drépanocytaire (AS) ne développent pas de dysfonction d'organe mais il faut noter que des infarctus spléniques, des complications respiratoires et des morts subites ont été décrites chez ces patients de façon exceptionnelle au cours d'efforts très violents, avec déshydratation associée ou à très haute altitude (> 4 000 m).

La drépanocytose se présente comme une maladie chronique d'allure systémique avec une susceptibilité aux infections, en particulier à germes encapsulés, une anémie hémolytique, et des accidents ischémiques aigus ou crises vaso-occlusives (CVO). La physiopathologie de la maladie est très complexe et outre l'obstruction mécanique de la microcirculation par des hématies falciformes, d'autres facteurs génétiques, inflammatoires, vasculaires et médico-sociaux sont impliqués et pourraient mieux expliquer les variations phénotypiques observées. Au sein des complications de la drépanocytose, les atteintes pulmonaires tiennent une place prépondérante en raison de leur fréquence et de leur gravité.

Complication aiguë : le syndrome thoracique aigu

Il s'agit d'une pathologie potentiellement grave avec une mortalité de 5 % et qui représente un quart des causes de décès observés chez l'adulte. Si le syndrome thoracique aigu (STA) est plus fréquent chez les patients homozygotes, il peut survenir chez les patients hétérozygotes composites (SC, Sβthal) et être une complication inaugurale de la maladie drépanocytaire. Certaines situations comme la grossesse (en particulier pendant la période du post-partum) ou les interventions chirurgicales en majorent le risque de survenue.

Définitions, étiologies, physiopathologie

Il est défini par toute nouvelle image pulmonaire associée à un symptôme. Cette agression pulmonaire aiguë, qui peut évoluer vers le syndrome de détresse respiratoire aigu, est rarement isolée : elle est déclenchée par un certain nombre de causes ou de facteurs (Figure 10-3). Les deux causes plus fréquentes chez l'adulte sont les hypoventilations et/ou les embolies graisseuses. Les causes

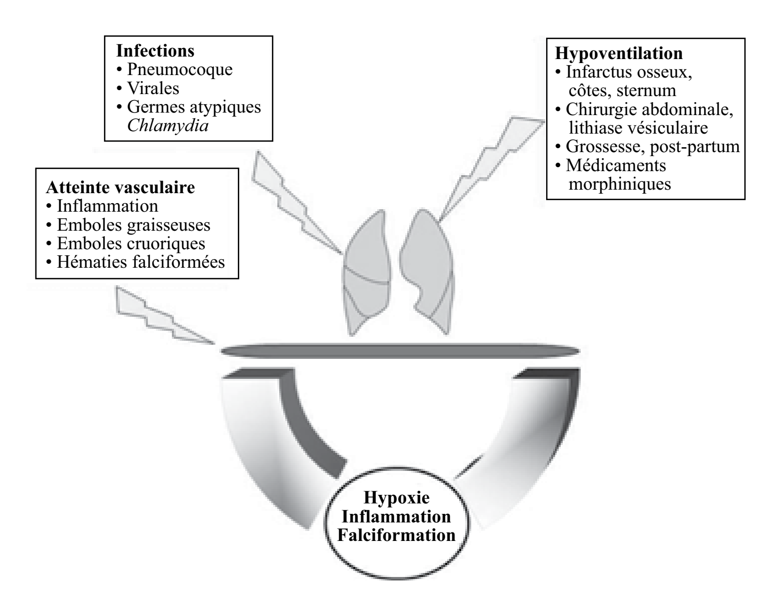


Figure 10-3 **Étiologies/facteurs déclenchants du syndrome thoracique aigu.**

infectieuses bactériennes ou virales seraient plus fréquentes chez l'enfant dont on connaît depuis longtemps la recrudescence hivernale du STA. Les thromboses in situ sont un des mécanismes possibles de syndrome thoracique aigu et une thrombose pulmonaire au moins segmentaire est retrouvée dans 17 % des cas.

Présentation clinique

Les symptômes principaux sont la douleur thoracique inconstante et évoquent soit une douleur d'origine pleurale, soit un infarctus costal ou un infarctus de la colonne vertébrale. Une fièvre supérieure à 38 °C est présente dans 80 % des cas, ainsi qu'une dyspnée dans près d'un cas sur deux. À l'examen clinique on peut retrouver des râles crépitants ou une diminution du murmure vésiculaire.

Le STA s'accompagne, chez 80 % des patients adultes, d'une CVO qui se manifeste par des douleurs osseuses précédant parfois les signes pulmonaires de 3 à 5 jours. Elles sont plus rares chez le jeune enfant, à l'inverse des infections des voies aériennes.

Présentation biologique et radiologique

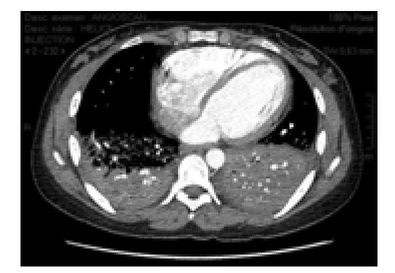
L'expression radiologique qui peut faire défaut dans les premières 24 heures est plutôt alvéolaire, multilobaire et, associée dans plus d'un tiers des cas à une atteinte pleurale. La prédominance aux deux lobes inférieurs et la bilatéralité sont caractéristiques de cette pathologie (Figure 10-4).

Au cours du STA, comme dans les crises vaso-occlusives, le taux d'hémoglobine reste stable ou diminue légèrement alors qu'il existe souvent une hyperleucocytose marquée même en dehors d'infection associée. Un taux de plaquettes abaissé a été retrouvé dans différentes études comme un signe de gravité. Chez près de 50 % des patients, l'hypoxémie est profonde avec une PaO_2 inférieure à 60 mmHg et est associée dans la moitié des cas à une normo-voire une hypercapnie. Le taux de LDH sérique stigmate d'hémolyse pourrait servir de marqueur évolutif. Dans les formes très sévères, on peut observer une augmentation des transaminases hépatiques (crise vaso-occlusive hépatique, foie cardiaque) et une augmentation de la créatinine.

La recherche d'une dysfonction ventriculaire droite doit être systématique à l'échographie cardiaque car elle est fréquente et associée à une mortalité élevée.

Prise en charge

Le clinicien doit impérativement garder à l'esprit qu'il s'agit d'une pathologie grave qui peut en quelques heures se décompenser et aboutir à une insuffisance respiratoire aiguë, voire une défaillance





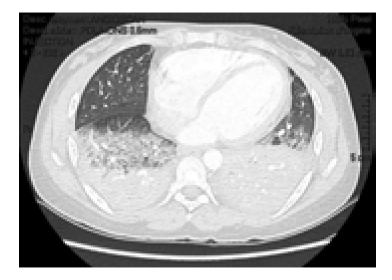


Figure 10-4 **Aspect typique radiologique d'un syndrome thoracique aigu : condensations prédominant aux lobes inférieurs.** Les coupes TDM confirment cette condensation alvéolaire en partie « hépatisée » des deux lobes inférieurs.

multiviscérale mettant en jeu le pronostic vital. L'hospitalisation est donc systématique et le transfert en unité de soins intensifs doit être envisagé dans les formes sévères ou pour une surveillance particulièrement attentive en insistant sur la tolérance cardio-respiratoire et l'apparition de troubles neurologiques (conscience, crises convulsives) associés à une évolution défavorable. L'oxygénothérapie est systématique dans ce contexte pour obtenir une saturation transcutanée supérieure à 98 %. L'hydratation par voie intraveineuse permet de diminuer les facteurs de déshydratation qui favorise les phénomènes de falciformation en gardant à l'esprit les risques de surcharge volémique chez les patients porteurs de cardiopathie connue. Le traitement antalgique est un élément majeur de la prise en charge thérapeutique et l'utilisation de morphiniques est donc très large dans cette indication avec une titration initiale par voie IV poursuivie par un traitement soit par IVSE, soit par voie sous-cutanée. Les antalgiques adjuvants (paracétamol) sont utiles afin de diminuer la consommation de morphine mais l'adjonction d'anti-inflammatoires non stéroïdiens n'est pas bénéfique. Le recours à la ventilation non invasive ne peut pas être recommandé comme support ventilatoire de première intention mais sa place dans les formes très sévères de STA reste à discuter. Une antibiothérapie couvrant le pneumocoque et les germes intracellulaires (amoxicilline associée aux macrolides ou nouvelles quinolones) est associée dans l'hypothèse

d'une infection bactérienne. En effet, l'asplénie fonctionnelle observée au cours des syndromes drépanocytaires majeurs expose ces patients à haut risque d'infection à germes encapsulés.

Dans les cas graves, la transfusion simple ou l'échange transfusionnel partiel (associant saignée puis transfusion) reste le traitement le plus efficace pour diminuer la falciformation et améliorer les symptômes des patients. Le volume d'échange (minimum 2 culots globulaires) et la saignée se font en fonction du taux d'hémoglobine présent (se reporter aux recommandations de la HAS). Ce traitement doit être envisagé d'emblée dans les formes les plus sévères ou après 48 à 72 heures d'un traitement symptomatique bien conduit si aucune amélioration n'est notée. Rappelons que la transfusion doit répondre à des règles strictes afin de limiter au maximum les risques d'allo-immunisation. Un traitement préventif du STA à l'aide de la spirométrie incitative est également indispensable dès lors qu'un patient est hospitalisé pour une crise osseuse vaso-occlusive.

Évolution

La durée d'hospitalisation est en moyenne de 5 jours. Sous traitement symptomatique, l'évolution est en général favorable et sans séquelle. Cependant, il est fréquent de voir des images d'atélectasies partielles des deux bases chez des patients ayant développé des STA. Si la mortalité paraît faible (5 %), elle reste la principale cause de mortalité des patients adultes.

Complications pulmonaires chroniques

Du fait de l'avancée dans la prise en charge des patients, la survie au long cours s'est nettement améliorée et des manifestations chroniques de la drépanocytose sont apparues ou deviennent plus fréquentes. Parmi les plaintes fréquentes des patients, la dyspnée à l'effort vient souvent au premier plan. Elle est multifactorielle chez ces patients anémiques mais il faut savoir évoquer et rechercher deux complications spécifiques.

Hypertension pulmonaire

Il s'agit d'une complication des anémies hémolytiques héréditaires décrite depuis de nombreuses années. L'hypertension pulmonaire (HTP) avait été estimée par l'échographie cardiaque à une prévalence de 20-30 % dans une population drépanocytaire adulte mais n'est confirmée sur le cathétérisme droit que dans 6 % des cas. Ces HTP sont réparties sur le profil hémodynamique en post-capillaire (deux tiers), hyperkinétique (un sixième) et précapillaire (un sixième), et présentent une gravité modérée (Tableaux 10-XII et 10-XIII).

Tableau 10-XII **Profil hémodynamique des patients porteurs d'un syndrome drépanocytaire majeur avec une hypertension pulmonaire confirmée**.

	PAPs (mmHg)	PAPd (mmHg)	PAPm (mmHg)	RAP (mmHg)	PAPo (mmHg)	Débit ou IC (l/min)	RVP Dyn/s/cm^{-5}	NYHA III-IV (%)	T6M (m)
Castro et al. (n = 20)	54 ± 12	25 ± 8	36 ± 8	–	16 ± 6	8,6 ± 1,8	184 ± 26	–	–
Anthi et al. (n = 26)	–	–	37 ± 5	11 ± 1	17 ± 1	8,6 ± 0,5	206 ± 23	–	–
Fonseca et al. (n = 8)	48 ± 13	–	31 ± 9	–	16 ± 6	4,9 ± 1,7*	176 ± 120	–	460 ± 152
Parent et al. (n = 24)	44 ± 7	19 ± 6	30 ± 6	10 ± 6	16 ± 7	8,7 ± 1,9	138 ± 58	38	404 ± 94

Tableau 10-XIII **Profil hémodynamique des patients porteurs d'un syndrome drépanocytaire majeur avec une hypertension artérielle pulmonaire.**

	PAPs (mmHg)	PAPd (mmHg)	PAPm (mmHg)	RAP (mmHg)	PAPo (mmHg)	Débit ou IC (l/min)	RVP Dyn/s/cm^{-5}	NYHA III-IV (%)	T6M (m)
Anthi et al. (n = 14)	58 ± 3	25 ± 1	36 ± 2	–	13 ± 0,7	7,6 ± 0,6	259 ± 31	–	–
Fonseca et al. (n = 3)	52 ± 18	–	33 ± 9	–	10 ± 3	5,1 ± 1,3	240 ± 152	–	419 ± 246
Parent et al. (n = 11)	43 ± 7	15 ± 5	28 ± 4	5 ± 2	10 ± 3	8,2 ± 1,6	178 ± 55	45 %	406 ± 107

La mortalité à 2 ans semble toutefois importante (> 12 %, risque de décès multiplié par 10) seulement dans le groupe des HTP confirmées par le cathétérisme toute cause confondue. Les facteurs associés à cette HTP sont les antécédents d'ulcère de jambe et une hémolyse chronique prononcée (hémoglobine, LDH, bilirubine), confirmant le lien physiopathologique entre hémolyse et développement d'une HTAP.

En pratique, une dyspnée croissante sans modification du taux d'hémoglobine doit faire évoquer ce diagnostic et réaliser une échographie cardiaque. En cas d'augmentation franche de la pression artérielle pulmonaire systolique (vitesse de régurgitation tricuspidienne > 2,9 m/s) évaluée de manière non invasive par l'échographie Doppler cardiaque, un avis doit être pris auprès d'une équipe spécialisée pour discuter la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit. Si l'échographie cardiaque retrouve une vitesse de régurgitation supérieure à 2,5 m/s mais inférieure à 2,9 m/s, d'autres éléments doivent être pris en compte comme la distance de marche et/ou le dosage de BNP permettant de limiter le nombre de cathétérismes droits.

Pour la prise en charge thérapeutique, il n'est pas démontré que les traitements utilisés dans les formes sévères de drépanocytose (hydroxyurée, programme transfusionnel voire allogreffe de moelle) soient efficaces pour traiter cette HTAP mais ils doivent être discutés vu le pronostic de ces patients. Une anticoagulation efficace doit également être envisagée si l'HTP est confirmée et importante. La place d'un traitement vasodilatateur n'est actuellement pas bien définie et doit faire l'objet d'études contrôlées.

Autres complications

Le poumon chronique drépanocytaire est décrit depuis de nombreuses années. Il se présente comme un tableau de pneumopathie interstitielle chronique hypoxémique avec sur l'imagerie un syndrome interstitiel sans distorsion ni rétraction apparente, des épaississements interlobaires, des lobules secondaires dilatés, et une distorsion du parenchyme qui prédominent nettement aux deux bases. Les biopsies effectuées au cours d'autopsie retrouvaient une oblitération fibreuse des vaisseaux et un épaississement des parois alvéolaires. Il est difficile d'évaluer la prévalence de cette complication mais elle pourrait s'accroître au fil du vieillissement espéré de cette population. Il n'y a pas de traitement spécifique connu en dehors du traitement de la maladie drépanocytaire.

Lorsque la dyspnée n'est expliquée ni par une HTAP ni par un poumon chronique drépanocytaire et qu'une cause cardiaque a été éliminée, on parle alors d'intolérance à l'effort avec un profil de limitation dû soit à l'anémie, soit à une réduction du lit vasculaire pulmonaire.

La survenue nocturne des crises vaso-occlusives et notamment de priapisme fait souvent suspecter une désaturation qui serait également un facteur de risque d'accident vasculaire cérébral. En dehors de l'hypoxémie isolée, certains patients peuvent développer un vrai syndrome d'apnées du sommeil obstructif notamment du fait d'une hypertrophie amygdalienne ou des cornets et il faut donc savoir les rechercher en cas de symptôme évocateur.

Anomalies de la fonction pulmonaire et dyspnée

Un certain nombre d'anomalies a été décrit chez les patients porteurs d'une drépanocytose sans pathologie interstitielle décelable sur l'imagerie et notamment un syndrome restrictif modéré et une baisse modérée de la DLCO. On retrouve une relation entre dyspnée, baisse de la DLCO et limitation à l'exercice, anomalies plutôt attribuables à une pathologie vasculaire sans relation évidente avec un déficit fonctionnel restrictif et une pathologie infiltrative. Dans les études pédiatriques, une hyperréactivité bronchique est plus fréquente dans la population de patients drépanocytaires, motivant un traitement par bronchodilatateurs.

THALASSÉMIES ET AUTRES HÉMOGLOBINOPATHIES

Les thalassémies sont des maladies autosomiques récessives dues à l'absence ou la baisse de synthèse d'une sous unité ou plus de l'hémoglobine. On distingue deux types : l'alpha- ou la bêta-thalassémie. Dans les formes sévères de bêta-thalassémies, les patients développent une anémie sévère, une hépato splénomégalie, des déformations squelettiques, et une sensibilité aux infections. Ces patients peuvent avoir un syndrome restrictif ou obstructif mais sont en général asymptomatiques. L'hypertension pulmonaire est une complication reconnue des thalassémies, estimée à la moitié dans les thalassémies moyennes, et trois quarts dans les thalassémies majeures. Les facteurs de risque retrouvés sont l'âge, la splénectomie, la surcharge en fer et la sévérité de l'hémolyse. D'autres mutations des gènes de l'hémoglobine peuvent résulter en une altération de l'affinité et du transport de l'oxygène. Les patients présentant des variants d'hémoglobine avec des affinités très élevées de l'oxygène peuvent présenter une cyanose et des symptômes liés à la polyglobulie.

CONCLUSION

Les complications pulmonaires sont fréquentes chez les patients drépanocytaires. Le syndrome thoracique aigu reste la première cause de mortalité et la deuxième cause d'hospitalisation. Son diagnostic et sa

prise en charge doit être rapide et nécessite une surveillance précise des patients hospitalisés pour crise vaso-occlusive. L'hypertension pulmonaire est retrouvée chez 6 % des patients adultes et est associée à un mauvais pronostic. Elle doit donc être dépistée régulièrement puis confirmée par un cathétérisme droit. Les autres complications pulmonaires : troubles du sommeil, troubles de l'adaptation à l'effort, poumon « chronique » doivent faire l'objet de projets de recherche clinique pour mieux les comprendre et prendre en charge ces patients. Les patients porteurs d'une thalassémie sévère ou d'une hémoglobine instable peuvent présenter une hypertension pulmonaire.

POUR EN SAVOIR PLUS

LIONNET F, ARLET JB, BARTOLUCCI P, HABIBI A, RIBEIL JA, STANKOVIC K. Guidelines for management of adult sickle cell disease. Rev Med Interne, 2009, *30* (Suppl. 3) : S162-223.

MAITRE B, MEKONTSO-DESSAP A, HABIBI A et al. Pulmonary complications in adult sickle cell disease. Rev Mal Respir, 2011, *28* : 129-137.

Chapitre 11

Pathologies infectieuses

BRONCHITES ET BRONCHIOLITES AIGUËS

B. Maitre

La bronchite est définie comme une réaction inflammatoire de l'épithélium bronchique quel que soit le type d'agression. L'incidence est maximum dans les périodes hivernales et aux deux âges extrêmes de la vie. C'est une des affections bénignes les plus fréquentes responsables d'un grand nombre de prescriptions et d'absentéisme.

ADULTE SAIN

La symptomatologie est celle d'une toux productive ou sèche, entrainant parfois des douleurs thoraciques antérieures. Elle peut survenir au décours d'une symptomatologie des voies aériennes supérieures (coryza, rhinopharyngite) suggérant une origine virale. La fièvre est inconstante et souvent peu élevée. L'auscultation pulmonaire est normale ou retrouve des ronchi ou des sibilants. L'absence d'anomalie décelable sur la radiographie et l'évolution spontanément favorable en 8 à 15 jours sont également deux critères importants du diagnostic.

L'évolution peut parfois se compliquer par une hyperréactivité bronchique entraînant une toux rebelle qui peut nécessiter un traitement par corticoïdes inhalés, un crachat hémoptoïque qui doit faire rechercher une cause sous-jacente. Il faut noter que la purulence n'est pas synonyme d'infection bactérienne.

Aucun examen complémentaire n'est indiqué dans cette forme et notamment pas de bilan bactériologique. La radiographie peut être demandée en cas de doute avec une pneumopathie.

Tableau 11-I **Principales étiologies infectieuses des bronchites.**

Virus	Bactéries ou germes atypiques
Influenza A et B Parainfluenza Coronavirus (types 1-3) Rhinovirus Métapneumovirus	*Streptococcus pneumoniae* *Haemophilus influenzae* *Staphylococcus aureus* *Moraxella catarrhalis* Bacilles Gram négatif *Chlamydiae* Mycoplasme *Bordetella pertussis*

Tableau 11-II **Principales étiologies infectieuses des bronchiolites (en gras les plus fréquentes)**.

Virus	Bactéries ou germes atypiques
Virus respiratoire syncytial Parainfluenza et influenza Rhinovirus Rubéole Mumps Parvovirus Entérovirus Coronavirus Coxsackie **Herpès (varicelle-zona)**	*Mycoplasma pneumoniae* *Legionella pneumophila*

Les étiologies les plus fréquentes (95 % des cas) sont les agents viraux (Tableaux 11-I et 11-II), puis viennent ensuite les causes bactériennes : on trouve en premier les germes à développement intracellulaire, et ensuite, de façon plus rare et discutable, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*.

Le traitement dans ce contexte est symptomatique. Il n'y a pas d'indication à une antibiothérapie ou l'utilisation d'anti-inflammatoires stéroïdiens ou non.

CAS PARTICULIERS

Terrains à surveiller

Si le pronostic de ces bronchites est excellent chez le sujet sain, l'évolution peut être plus compliquée sur certains terrains et l'on doit être particulièrement vigilant chez les patients insuffisants respiratoires chroniques (*voir* Chapitre 6), insuffisants cardiaques, insuffisants

rénaux, les patients ayant une cirrhose hépatique, et chez les asthmatiques. Dans ces situations, une antibiothérapie à spectre étroit peut être discutée et le dosage de la procalcitonine sanguine pourrait avoir une place pour mieux cibler cette indication.

Coqueluche

Bien que longtemps considérée comme une pathologie de l'enfant, de nombreux cas de coqueluche chez l'adulte ont été décrits notamment au cours d'épidémies en milieu hospitalier, la vaccination devant être refaite à l'âge adulte pour maintenir son efficacité. Si la coqueluche ne pose pas de problème en termes de pathologie respiratoire et évolue dans la grande majorité des cas sans séquelle, c'est un facteur d'absentéisme majeur chez les patients adultes et elle fait craindre une contamination d'enfants non vaccinés pouvant présenter des formes graves. Le chant du coq est peu fréquent chez l'adulte (< 10 %) mais la toux évoluant depuis plus de 15 jours est constante. Le diagnostic repose sur des techniques de PCR sur l'expectoration. Le traitement par macrolides ne modifie pas la symptomatologie mais permet de diminuer fortement la contagiosité.

Bronchiolites infectieuses

Bien que cela soit une pathologie plus courante chez l'enfant, des bronchiolites infectieuses peuvent se voir chez l'adulte. Le tableau est en général sévère avec une symptomatologie bronchique marquée et une hypoxémie franche. Le traitement est essentiellement symptomatique.

POUR EN SAVOIR PLUS

AFSSAPS. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires basses. 2005 (http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2005-infVRB-recos-afssaps.pdf).

PNEUMOPATHIE COMMUNAUTAIRE ET ABCÈS

C. Thorette-Tcherniak,
F.-X. Blanc et B. Maitre

La pneumopathie aiguë communautaire (PAC) est une infection du parenchyme pulmonaire acquise en milieu extrahospitalier. Elle peut engager le pronostic vital et nécessite donc une évaluation précoce (utilisation de scores) pour en apprécier au mieux la gravité, les facteurs de risque et déterminer le lieu optimal de la prise en charge ainsi que l'importance des moyens diagnostiques et thérapeutiques. C'est une affection fréquente qui représente la troisième cause de mortalité dans le monde et la première cause de décès liés à des agents infectieux.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Fréquence

On dénombre chaque année 400 000 à 600 000 cas de PAC en France. La mortalité annuelle est estimée entre 6 000 et 13 000 cas, les décès représentant 5 % des PAC traitées en ville, 13 % de celles traitées à l'hôpital et 36 % des prises en charge en réanimation. Les PAC sont d'origine bactérienne dans 60 à 80 % des cas. Le principal germe causal est *Streptococcus pneumoniae* ou pneumocoque (60 à 70 % des PAC), suivi des germes atypiques (*Mycoplasma pneumoniae*) qui représentent 10 à 20 % des PAC, *Haemophilus influenzae* et *Klebsiella pneumoniae. Legionella pneumophila* est de plus en plus souvent mise en cause en France avec 1 540 cas en 2010 (+ 28 % par rapport à 2009).

Résistance bactérienne aux antibiotiques

Si elles restent importantes et doivent être prises en considération, les résistances bactériennes aux antibiotiques tendent à devenir moins prédominantes pour *Streptococcus pneumoniae* : 27 % des souches étaient résistantes à la pénicilline G en 2009 contre 48 % en 2002. Certaines situations augmentent la probabilité de rencontrer une infection à *Streptococcus pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline : hospitalisation ou prise de bêtalactamines au cours des trois derniers mois, épisode de pneumopathie dans l'année.

En France, on note 15 % de résistance à l'ampicilline pour *Haemophilus influenzae* et 18 % de résistance aux céphalosporines de 3e génération pour *Klebsiella pneumoniae*.

SCORES DE GRAVITÉ

Différents scores de gravité ont été créés afin de réduire la mortalité en ciblant les populations à risque. Ils proposent des critères d'admission en réanimation car le jugement clinique seul sous-estime la gravité dans 25 % des cas. Ils permettent aussi de limiter les coûts en diminuant les hospitalisations non justifiées.

Score de Fine (*pneumonia severity index*)

Classe I : adulte sain < 50 ans, sans signe de gravité ni comorbidité : mortalité < 0,1 %.

	Points
Âge	
Homme	= âge en années = âge – 10
Femme	+ 10
Vie en institution	
Comorbidités	
Maladie néoplasique	+ 30
Maladie hépatique	+ 20
Insuffisance cardiaque congestive	+ 10
Maladie cérébro-vasculaire	+ 10
Maladie rénale	+ 10
Paramètres cliniques	
Atteinte des fonctions supérieures	+ 20
Fréquence respiratoire > 30/min	+ 20
TA systolique < 90 mmHg	+ 20
T° < 35 °C ou ≥ 40 °C	+ 15
Fréquence cardiaque ≥ 125/min	+ 10
Données paracliniques	
pH artériel < 7,35	+ 30
Urée ≥ 11 mmol/l	+ 20
Natrémie < 130 mmol/l	+ 20
Glycémie ≥ 14 mmol/l	+ 10
Hématocrite < 30 %	+ 10
PaO_2 < 60 mmHg (ou SaO_2 < 90 %)	+ 10
Épanchement pleural	+ 10

Classe	Points	Probabilité de mortalité
II	≤ 70	0,6-0,7 %
III	71-90	0,9-2,8 %
IV	91-130	8,2-9,3 %
V	> 130	27-31 %

Score CRB 65

Il est facilement mémorisable (C : confusion, R : respiration, B : *blood pressure* [pression sanguine] ; 65 : limite d'âge) et, de ce fait, tout à fait utilisable en routine.

C	Confusion
R	Fréquence respiratoire > 30/min
B	PAS < 90 mmHg ou PAD < 60 mmHg
65	Âge ≥ 65 ans

Si aucun critère n'est présent : traitement en ambulatoire ; en présence d'au moins un critère : évaluation hospitalière.

Le score CURB65 est comparable au CRB65 mais prend également en compte l'urée supérieure ou égale à 7 mmol/l. Un patient présentant au moins 2 critères multiplie par 36 son taux de mortalité.

Score de l'ATS/IDSA 2007

Critères mineurs	Critères majeurs
Fréquence respiratoire ≥ 30/min	Nécessité de ventilation mécanique
Atteinte plurilobaire	Choc septique nécessitant des vasopresseurs
Hypotension artérielle nécessitant un remplissage vasculaire	
PaO_2/FiO_2 ≤ 250	
Confusion et/ou désorientation	
Urée ≥ 20 mg/dl	
Leucopénie < 4 000/mm^3	
Thrombopénie < 100 000/mm^3	
Hypothermie < 36 °C	

La présence d'au moins 3 critères mineurs ou d'un seul critère majeur doit faire recommander l'admission en soins intensifs.

Utilisation en pratique

Plusieurs études observationnelles ont comparé les 3 scores et montrent que le score de Fine est le meilleur en ce qui concerne les critères d'indication à une hospitalisation et la mortalité. Le score de l'ATS permet quant à lui de mieux orienter les patients vers une réanimation et le CURB65 est meilleur pour prédire le recours à une ventilation mécanique et l'utilisation d'amines.

La limite de ces scores est leur hétérogénéité qui en rend certains difficiles à mémoriser, leur complexité et l'absence de prise en compte de certaines comorbidités (BPCO, immunodépression) ou des conditions socio-économiques.

Les recommandations françaises proposent un algorithme reprenant les items des différents scores et le terrain (comorbidités, conditions socio-économiques). Cet outil est facilement utilisable en ville car les paramètres biologiques ne rentrent pas en compte (Figure 11-1).

Certains paramètres biologiques permettent de renforcer les scores mais ne sont pas de bons marqueurs de gravité lorsqu'ils sont utilisés isolément : une CRP < 100 mg/l est généralement associée à un plus faible risque de mortalité, de ventilation mécanique et de recours aux amines. La CRP doit être divisée par 2 au 4e jour. Dans le cas contraire, c'est un facteur de risque de mortalité et de complications respiratoires et hémodynamiques. La procalcitonine est un bon marqueur de mortalité mais n'apporte pas de bénéfice par rapport aux scores de gravité.

DIAGNOSTIC

Diagnostic clinique

Il repose sur un faisceau d'arguments cliniques survenant brutalement : toux, expectoration, dyspnée, douleurs thoraciques, syndrome de condensation clinique, polypnée > 25/min, tachycardie > 100/min, hyperthermie > 37,8 °C et des anomalies auscultatoires (râles crépitants localisés).

Sa suspicion clinique nécessite une confirmation radiologique par une radiographie thoracique (face + profil si l'état du patient le permet). Elle peut retrouver : une opacité parenchymateuse typique (unique, localisée, systématisée avec bronchogramme), des opacités en foyers multiples, et des opacités interstitielles plus ou moins diffuses.

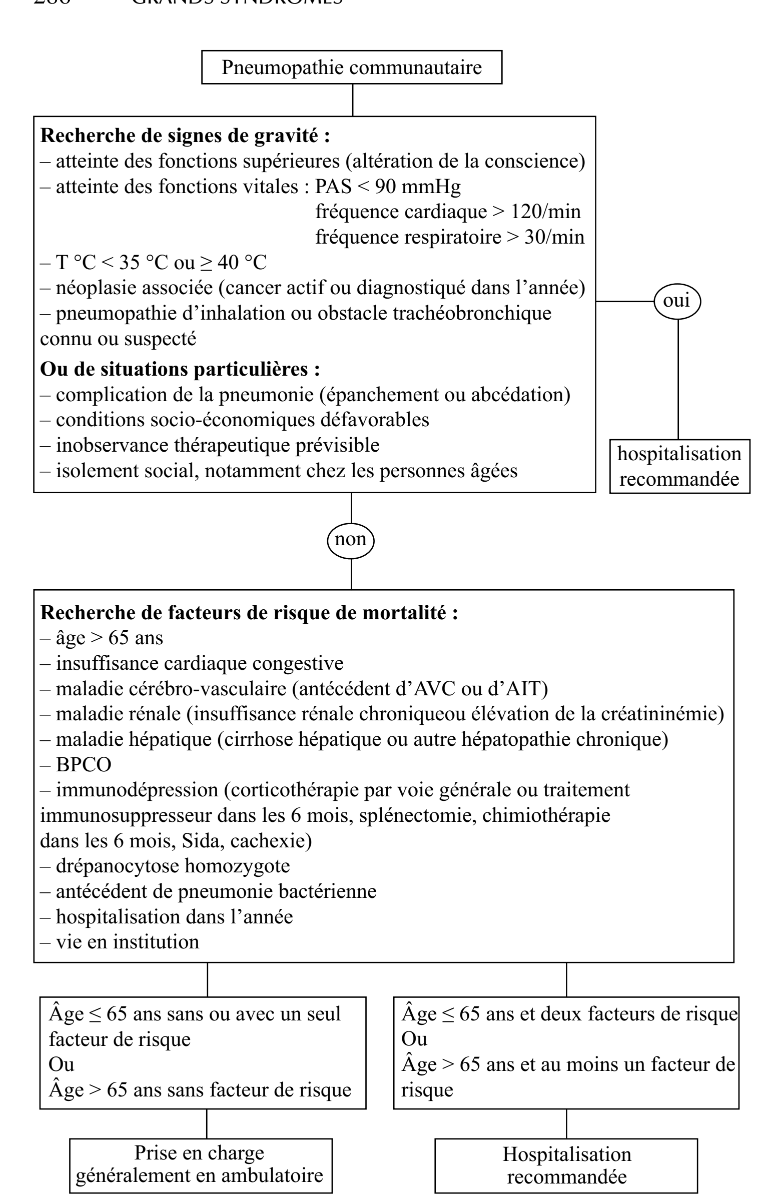


Figure 11-1 **Algorithme de prise en charge des pneumopathies communautaires.**

Le scanner thoracique sans injection peut trouver sa place dans les diagnostics difficiles : la radiographie thoracique peut méconnaître jusqu'à 27 % des pneumopathies par rapport au scanner. En France, l'étude PACSCAN actuellement en cours permettra certainement de mieux apprécier l'apport du scanner thoracique dans le diagnostic de PAC chez les patients consultant aux urgences.

Les examens biologiques ne sont pas discriminants pour le diagnostic de PAC : une franche hyperleucocytose, une CRP et une procalcitonine élevées constituent uniquement des arguments plutôt en faveur d'une origine bactérienne. Aucun marqueur biologique n'est cependant suffisamment discriminant pour distinguer de manière correcte une pneumopathie bactérienne d'une pneumopathie virale. La procalcitonine est bien corrélée à la sévérité de la PAC (score de Fine ou CURB-65) mais n'apporte pas de renseignement supplémentaire sur le pronostic par rapport aux scores. La CRP permet quant à elle d'améliorer la prédiction de mortalité à 30 jours par rapport aux scores de gravité. De manière générale, ces biomarqueurs sont surtout intéressants dans l'aide à la décision pour raccourcir la durée de l'antibiothérapie.

Diagnostic microbiologique

L'examen cytobactériologique des crachats (ECBC) a une bonne sensibilité et spécificité dans les pneumonies à *Streptococcus pneumoniae*.

L'antigène urinaire de *Streptococcus pneumoniae* a une sensibilité qui varie en fonction de la bactériémie. Il permet un diagnostic rapide et reste positif pendant plusieurs semaines.

L'antigène urinaire de *Legionella pneumophila* est positif pour 80 % des patients présentant une légionellose du sérogroupe 1. L'excrétion urinaire apparaît 24 à 48 heures après le début de la maladie et peut persister 1 an. En cas de forte suspicion de légionellose, si l'antigénurie est négative, la PCR *Legionella* sur prélèvement pulmonaire permet de faire un diagnostic rapide.

Les hémocultures sont positives pour 1 à 10 % des PAC et pour 30 % des pneumopathies à pneumocoque.

Il est recommandé de ne pas réaliser de bilan microbiologique pour les PAC en dehors d'une institution et pour les patients non hospitalisés. Pour les patients hospitalisés en dehors d'une réanimation, la réalisation d'hémocultures et d'un ECBC est recommandée. La détection d'antigènes urinaires de *Streptococcus pneumoniae* et *Legionella pneumophila* est recommandée en réanimation. La recherche d'antigène urinaire de *Legionella pneumophila* peut se justifier en dehors de la réanimation si la suspicion clinique et biologique est forte ou en situation d'épidémie.

PRINCIPAUX TABLEAUX CLINIQUES TYPIQUES (Figure 11-2)

Pneumopathie franche lobaire aiguë à *Streptococcus pneumoniae*

Le début est brutal ++ (24-48 h) avec fièvre élevée et frissons inauguraux. Une expectoration rouillée, un herpès naso-labial et une douleur thoracique peuvent être retrouvés. Un syndrome de condensation (matité, râles crépitants, souffle tubaire, augmentation des vibrations vocales) est souvent observé. Il n'y a pas de signe extrarespiratoire sauf complications. La radiographie thoracique retrouve des opacités alvéolaires systématisées. La biologie retrouve un important syndrome inflammatoire avec hyperleucocytose et hyponatrémie modérée. Les complications comprennent une pleurésie réactionnelle ou purulente, un choc septique, une CIVD et un SDRA. La pleurésie purulente nécessite la réalisation d'un drainage pleural ± lavages et l'utilisation de fibrinolytiques.

Légionellose

Le début est rapidement progressif (quelques jours) avec fièvre élevée et frissons. La présence de signes extrarespiratoires oriente vers ce diagnostic : diarrhée, douleurs abdominales, confusion, agitation, myalgies, oligurie. La radiographie thoracique montre des opacités alvéolaires non systématisées, floues, confluentes, surtout des lobes inférieurs, parfois bilatérales. La biologie retrouve une hyponatrémie, une lymphopénie, une cytolyse hépatique, une rhabdomyolyse, une protéinurie, une hématurie, ou une insuffisance rénale. Le diagnostic repose sur la détection de l'antigène urinaire pour le sérogroupe 1, une technique de PCR *Legionella* sur un prélèvement pulmonaire en cas de forte suspicion et d'antigénurie négative (diagnostic rapide), une sérologie pour un diagnostic rétrospectif (deux prélèvements à 15 jours d'intervalle). Le traitement est fondée sur les recommandations de l'antibiothérapie pour *Legionella pneumophila* modifiées en 2011 : si l'atteinte est peu sévère, azithromycine pendant 5 jours (ne pas utiliser de lévofloxacine) ; si la légionellose est sévère (en réanimation), associer l'azithromycine et la lévofloxacine.

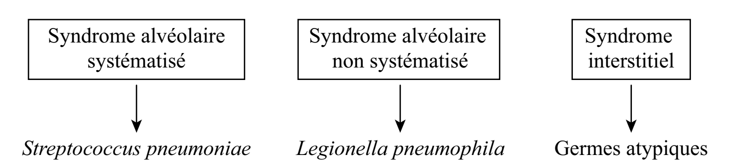


Figure 11-2 **Principaux tableaux cliniques typiques.**

Pneumopathie à *Mycoplasma pneumoniae*

Le début est progressif avec une fièvre peu élevée, l'absence de frissons, et une atteinte plus courante de l'adulte jeune. Les signes associés sont une rhinopharyngite, une toux sèche, une asthénie, des myalgies, des céphalées, et une éruption cutanée. La radiographie thoracique retrouve des opacités interstitielles bilatérales et la biologie montre une anémie hémolytique à agglutinines froides (test de Coombs direct positif). Le diagnostic repose sur la sérologie.

Pneumopathie d'inhalation

– Conséquence de l'inhalation du contenu gastrique ou oro-pharyngé dans le larynx ou les voies aériennes inférieures.

– Ce liquide peut être colonisé ou infecté par des bactéries.

– Dans 70 % des cas, altération de la conscience.

– Radiographie thoracique : atteinte préférentielle du lobe inférieur droit mais souvent multilobaire. Abcédation possible rapidement.

– Microbiologie : *Streptococcus pneumoniae*, autres *Streptococcus* spp., *Staphylococcus aureus* ou bactéries anaérobies. Dans 40 % des cas, aucune bactérie n'est mise en évidence.

– Traitement : l'amoxicilline et l'acide clavulanique sont recommandés en première intention malgré le peu de données bibliographiques solides. L'alternative en cas d'allergie est l'association ceftriaxone + métronidazole.

TRAITEMENT

Le principe de l'antibiothérapie de la pneumopathie communautaire est de couvrir *Streptococcus pneumoniae* car c'est le germe le plus fréquemment rencontré. L'antibiothérapie doit être instaurée très précocement et ne doit pas être retardée par la réalisation de prélèvements à visée infectieuse. Une antibiothérapie instaurée plus de 8 h après l'admission à l'hôpital est associée à une surmortalité à 30 jours.

Le choix de l'antibiothérapie de première intention est toujours probabiliste et doit reposer sur des recommandations actualisées tenant compte de l'écologie bactérienne du pays considéré. Ainsi, les recommandations américaines ne prévaudront pas forcément en France. Les dernières recommandations de l'Afssaps remontent à 2010 et pourraient être actualisées dans les années à venir. Le lecteur est donc invité à vérifier que les choix présentés ci-après sont toujours valides au moment de sa recherche d'informations.

Antibiothérapie des PAC traitées en ambulatoire sans signe de gravité

	Premier choix	Échec à 48 h
	Privilégier le traitement efficace sur *S. pneumoniae*	
Sujet présumé sain, sans signe de gravité Suspicion de pneumocoque (début brutal)	Amoxicilline	Macrolide ou FQAP (lévofloxacine) ou pristinamycine ou télithromycine **Hospitalisation si deuxième échec**
Doute entre pneumocoque et bactéries « atypiques »	Amoxicilline ou pristinamycine ou télithromycine	FQAP (lévofloxacine) ou pristinamycine ou télithromycine **Hospitalisation si deuxième échec** **Hospitalisation/réévaluation diagnostique et thérapeutique**
Suspicion de bactéries « atypiques »	Macrolide	Amoxicilline ou FQAP (lévofloxacine) ou pristinamycine ou télithromycine **Hospitalisation si deuxième échec**
Sujet avec comorbidité(s) ou sujet âgé ambulatoire (hors institution) sans signe de gravité	Amoxicilline/acide clavulanique ou FQAP (lévofloxacine) ou ceftriaxone	**Hospitalisation**

Antibiothérapie probabiliste des PAC non graves, hospitalisées, situation générale

	Premier choix	Échec à 48 h
Arguments en faveur du pneumocoque (pneumocoque fortement suspecté ou documenté)		
Sujet jeune, sujet âgé ou sujet avec comorbidité(s)	**Amoxicilline**	**Réévaluation**
Pas d'argument en faveur du pneumocoque		
	Premier choix	**Échec bêtalactamines à 48 h**
	Amoxicilline	Association à un macrolide ou substitution par FQAP (lévofloxacine)
	ou pristinamycine ou télithromycine	**Réévaluation**
Sujet âgé	Amoxicilline/acide clavulanique	Association à un macrolide
Sujet avec comorbidité(s)	ou céfotaxime ou ceftriaxone ou FQAP (lévofloxacine)	ou substitution par FQAP (lévofloxacine) **Réévaluation**

Antibiothérapie probabiliste des PAC graves (unité de soins intensifs ou réanimation)

Sujet jeune, sujet âgé, sujet avec comorbidité(s)	C3G (céfotaxime IV ou ceftriaxone IV) + macrolide IV ou FQAP (lévofloxacine)	
Facteurs de risque :	Bêtalactamines anti-*Pseudomonas* :	
– *Pseudomonas* : bronchectasies, mucoviscidose, antécédents	pipéracilline/tazobactam ou céfépime	
– d'exacerbations de BPCO dues à *P. aeruginosa*	ou carbapénème	imipénème/cilastatine ou méropénème ou doripénème
	+	
	aminoside (amikacine ou tobramycine) au maximum 5 jours	
	+	
	antibiotique actif sur les bactéries intracellulaires : macrolide IV ou FQAP IV (lévofloxacine)	

Antibiothérapie probabiliste des PAC, contexte grippal hors réanimation

	Premier choix	Second choix
Pas d'orientation		
Patient ambulatoire	Amoxicilline/acide clavulanique	Pristinamycine ou télithromycine
Hospitalisation sujet jeune	Amoxicilline/acide clavulanique	Pristinamycine ou télithromycine
Hospitalisation sujet âgé comorbidités	Amoxicilline/acide clavulanique ou C3G (céfotaxime, ceftriaxone)	FQAP (lévofloxacine)
Dans tous les cas, si *S. pneumoniae* fortement suspecté ou documenté	Amoxicilline	

Si allergie vraie contre-indiquant les bêtalactamines : chez le sujet jeune, pristinamycine ou télithromycine ; en cas de comorbidité(s), de forme grave, et chez le sujet âgé, FQAP.

Antibiothérapie probabiliste des PAC en réanimation, contexte grippal

	Premier choix	Second choix
Cas général	C3G (céfotaxime) ± macrolide IV ou FQAP (lévofloxacine)	
Pneumonie gravissime Pneumonie nécrosante, Forte présomption de SARM PVL+	C3G (céfotaxime) + glycopeptide et clindamycine ou rifampicine ou C3G (céfotaxime) + linézolide	Désescalade selon documentation, lorsque disponible

PVL : leucocidine de Panton-Valentine.

La durée de l'antibiothérapie est de 7 à 14 jours.

Cette situation renforce l'intérêt des vaccins à visée respiratoire (grippe et pneumocoque) pour les personnes fragiles ou vivant en institution. L'incitation à la vaccination antigrippale doit être maximale pour l'ensemble du personnel de soins.

Place de la corticothérapie

Dans une étude récente, il a été montré que l'adjonction d'une corticothérapie en plus du traitement antibiotique réduit un peu la durée d'hospitalisation (différence moyenne : 0-2 jours) chez les patients souffrant d'une pneumopathie aiguë, sans modifier de façon évidente la mortalité ou la qualité de vie des patients. Même si elles ont été peu fréquentes, les complications (perforation gastrique, épisodes d'hyperglycémie) constituent un facteur de risque supplémentaire de morbidité. Ceci ne justifie pas l'ajout d'une corticothérapie dans la prise en charge des PAC.

MODALITÉS DE SUIVI

Il faut procéder à une réévaluation clinique à 48-72 heures : l'absence de réponse clinique, en particulier de franche défervescence thermique, est une indication de recours à l'imagerie thoracique (scanner), à la recherche d'une complication (pleurésie, abcédation), ou constitue un argument pour une modification du diagnostic initial. Par ailleurs, des investigations microbiologiques doivent être effectuées pour chercher à identifier le germe responsable s'il n'est pas connu : ECBC si l'expectoration demeure purulente, hémocultures, recherche d'antigènes urinaires de *Streptococcus pneumoniae* et *Legionella pneumophila*.

Dans tous les cas, un contrôle radiologique est recommandé deux mois après normalisation des signes cliniques. Il faut toujours garder à l'esprit qu'un cancer broncho-pulmonaire peut se révéler par un épisode infectieux. L'évolution attendue d'une PAC est la guérison sans séquelle radiologique. Toute absence de normalisation du cliché thoracique à 2 mois devra conduire à un complément d'investigations dépendant du terrain et du type d'atteinte observée.

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

- Tuberculose pulmonaire dans sa forme parapneumonique.
- Embolie pulmonaire avec infarctus.
- Atélectasie par obstruction bronchique (cancer, corps étrangers).

• Pneumopathie interstitielle : auto-immune, hypersensibilité, médicamenteuse, lésionnelle…
• Œdème pulmonaire cardiogénique.

ABCÈS PULMONAIRE

Généralités

Un abcès pulmonaire est une collection purulente dans une cavité néoformée du parenchyme pulmonaire liée à une infection non tuberculeuse.

Les bactéries les plus fréquemment retrouvées sont *Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae* et les anaérobies.

Les signes cliniques sont variés : pneumopathie bactérienne aiguë, début insidieux avec aspect pseudo-tumoral, vomique (expectoration purulente et nauséabonde).

La radiographie thoracique retrouve une opacité ronde à paroi fine avec niveau hydro-aérique, visualisation d'une bronche de drainage.

La fibroscopie bronchique est indispensable afin de réaliser des prélèvements bactériologiques protégés (brosse, LBA) qui ne soient pas contaminés par la flore oro-pharyngée et d'éliminer les diagnostics différentiels.

Les complications sont l'empyème (avec ou sans fistule bronchopleurale), le pyopneumothorax, une hémoptysie, et la persistance d'une cavité résiduelle.

Le bilan recherche des foyers étiologiques potentiels (ORL, stomatologique) ou d'une obstruction bronchique (endoscopie).

Le traitement comprend une antibiothérapie adaptée prolongée (en général, 6 semaines), une kinésithérapie de drainage, le traitement des foyers étiologiques potentiels, et le traitement du terrain.

Pneumopathie nécrosante à *Klebsiella pneumoniae*

Un éthylisme et/ou un diabète sont souvent retrouvés chez les patients. Le tableau clinique est proche du pneumocoque mais avec une altération majeure de l'état général et des expectorations très abondantes. La biologie retrouve un syndrome inflammatoire majeur avec une CRP > 200 mg/l, une très importante hyperleucocytose, et des hémocultures positives dans 30 % des cas. La radiographie thoracique retrouve des foyers alvéolaires denses, systématisés et à contours convexes souvent associés à des abcédations (dans 50 % des cas) et à un épanchement pleural liquidien et/ou gazeux par rupture intrapleurale d'un abcès ou survenue d'une fistule broncho-pleurale (dans 70 % des cas).

Le traitement comprend des céphalosporines de 3e génération ou quinolones dans les formes non sévères, et il est classique d'ajouter un aminoside dans les formes septiques pendant 7 à 14 jours. La mortalité globale est de 20 % et reste très liée au terrain.

Pneumopathie à anaérobies

L'éthylisme, un mauvais état bucco-dentaire, des troubles de la déglutition et une pathologie œsophagienne sont des facteurs de risque reconnus. Les signes cliniques sont insidieux sur 2 à 3 semaines, pauvres mais marqués par une altération de l'état général. Les crachats sont purulents et l'haleine fétide. La radiographie thoracique retrouve un foyer alvéolaire, une pneumopathie nécrosante avec abcédation, ou un épanchement pleural purulent. Le traitement comprend l'association amoxicilline et acide clavulanique ou ceftriaxone et métronidazole en cas d'allergie.

Pneumopathie à *Staphylococcus aureus*

Le contexte est souvent particulier : endocardite, thrombophlébite septique, cathéter infecté, BPCO. Le début est souvent brutal, avec des expectorations très abondantes et purulentes, un tableau infectieux sévère, et la pleurésie fréquente. La radiographie thoracique retrouve des opacités parenchymateuses multiples de type alvéolaire sans bronchogramme aérien respectant des espaces de poumon sain, et quelquefois une pleurésie. Le bilan recherche une porte d'entrée ORL ou cutanée. Les complications retrouvées sont un épanchement pleural avec empyème dans 40 % des cas et une abcédation. La mortalité peut atteindre 25 à 30 % des patients. Le traitement comprend, si le staphylocoque est méticilline-S : oxacilline + gentamicine ; s'il est méticilline-R : vancomycine ± autre selon l'antibiogramme.

Les pneumopathies à *Staphylococcus aureus* producteur de la leucocidine de Panton-Valentine sont particulièrement sévères avec une mortalité atteignant 70 % (30 cas/an en France). Elles atteignent surtout les adultes jeunes et les enfants. Le tableau clinique est celui d'une pneumopathie sévère, hémorragique et leucopéniante. La résistance de la souche à la méticilline est de 64 %. Le traitement associe du linézolide ou de la clindamycine pour une durée de 3 à 4 semaines à adapter en fonction de l'antibiogramme.

Infection pulmonaire à *Nocardia*

Les *Nocardia* sont des bacilles Gram positif. En France, l'incidence serait de 150 à 250 cas/an.

Un terrain d'immunodépression est retrouvé la plupart du temps : corticothérapie au long cours, cancers, traitement immuno-suppresseur, VIH. Le tableau clinique est celui d'une pneumopathie infectieuse aiguë ou subaiguë accompagnée d'une altération importante de l'état général. Parfois, une hémoptysie est retrouvée. La radiographie thoracique retrouve un syndrome alvéolaire plus ou moins systématisé, des infiltrats interstitiels ou réticulonodulaires, voire des aspects de miliaire, nodules ou masses. L'évolution peut être marquée par une dissémination hématogène à partir d'un foyer pulmonaire (45 % des cas) avec atteinte du système nerveux central. Le traitement comprend une association d'amikacine-imipénème ou d'amikacine-amoxicilline-céfotaxime car la plupart des souches de *Nocardia* sont résistantes aux pénicillines par production d'une bêtalactamase faiblement inhibée par l'acide clavulanique. La durée de l'antibiothérapie est de 6 à 12 mois.

Infection pulmonaire à *Actinomyces*

L'actinomycose pulmonaire est une affection suppurative subaiguë ou chronique due à des bactéries du genre *Actinomyces* (bacille Gram positif anaérobie strict). Elle est caractérisée par des abcès multiples évoluant spontanément vers le ramollissement et la fistulisation. Dans la plupart des cas, on retrouve une immunodépression sous-jacente. La forme thoracique est plus rare (15 à 20 % des atteintes). Elle peut prendre différents aspects cliniques : forme pleuro-pulmonaire avec pleurésie, abcès pariétaux et atteinte périostée ; forme pulmonaire généralisée associée à une septicémie, et pneumopathie chronique d'aspect pseudo-tumoral. La radiographie thoracique retrouve des images excavées, des opacités nodulaires, des foyers de condensation et une pleurésie. L'évolution peut se compliquer d'ostéomyélite, d'empyème, ou de fistulisation à la peau. Le traitement de référence est la pénicilline G par voie parentérale à fortes doses durant 2 à 6 semaines, relayée par la voie orale en moyenne 3 à 12 mois car les rechutes sont possibles. On y associe systématiquement le traitement d'un foyer stomatologique. Sous traitement, la guérison est obtenue dans 70 à 80 % des cas.

Diagnostics différentiels

- Tuberculose : la réalisation de BK crachats est systématique dans ce contexte d'opacité excavée.
- Cancer broncho-pulmonaire.
- Aspergillose pulmonaire.
- Métastase d'un cancer ORL.

PNEUMOPATHIES VIRALES

Épidémiologie

On estime le nombre annuel de PAC d'origine virale à 200 millions dans le monde dont la moitié chez l'enfant. Les pneumopathies virales sont en général considérées comme bénignes, sauf chez le sujet immunodéprimé. Chez l'adulte sain, elles peuvent toutefois causer des œdèmes lésionnels pouvant nécessiter une prise en charge en réanimation (grippe ++).

Les principaux virus responsables sont :

– des virus à tropisme respiratoire essentiel : myxovirus influenzae et parainfluenzae, adénovirus, rhinovirus, virus respiratoire syncytial (VRS), métapneumovirus, entérovirus, coronavirus, entérovirus, hantavirus, parechovirus ;

– des virus à tropisme respiratoire occasionnel (patient immunodéprimés) : virus varicelle-zona (VZV), cytomégalovirus (CMV), rougeole, herpès, HHV-6 et 7.

Tableau clinique

Les pneumopathies virales surviennent classiquement durant la période automno-hivernale sur un mode épidémique chez des sujets jeunes.

Les signes cliniques apparaissent progressivement, contrairement aux PAC d'origine bactérienne. Les principaux sont l'hyperthermie, le catarrhe rhinopharyngé, le syndrome pseudo-grippal, la toux sèche, tenace, insomniante et la douleur thoracique diffuse. Les signes retrouvés lors de l'examen clinique sont pauvres avec quelques sibilants ou ronchi à l'auscultation pulmonaire lorsque la participation bronchique est prédominante.

Examens complémentaires

La radiographie de thorax peut montrer un syndrome interstitiel péribronchovasculaire avec des opacités parenchymateuses bien limitées uni- ou bilatérales.

Les examens complémentaires biologiques ne sont pas discriminants et mettent essentiellement en évidence une leuconeutropénie.

La mise en évidence du virus responsable d'une PAC est difficile et sans grand intérêt pratique, sauf chez le patient immunodéprimé : prélèvements naso-pharyngés, crachats, expectoration induite, aspiration trachéale, lavage broncho-alvéolaire : cultures, sérologies, PCR (plus sensible).

Une séroconversion virale est un argument de faible intérêt (ni spécifique ni sensible).

Le tableau 11-III résume les principales caractéristiques généralement utilisées en cas de PAC pour différencier l'origine virale d'une origine bactérienne.

Traitement

Le traitement d'une pneumopathie virale est purement symptomatique, associant antipyrétiques, antitussifs, antalgiques, voire vitamine C. Les antibiotiques ne sont indiqués qu'en cas de surinfection. Selon les recommandations de la SPILF, un traitement par inhibiteur de neuraminidase est préconisé dans les 48 heures suivant le début des symptômes en période de circulation de virus influenza pour les adultes et les enfants de plus d'un an à risque de grippe compliquée, quel que soit leur statut vaccinal. La corticothérapie orale n'est pas recommandée.

Le traitement préventif contre la grippe repose sur la vaccination antigrippale, recommandée en France chaque année pour les personnes âgées de 65 ans et plus et dans chacune de ces situations :

– femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse ;

– affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO) ;

– insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies

Tableau 11-III **Principales caractéristiques permettant de différencier l'origine virale d'une origine bactérienne en cas de PAC (d'après Bui et al., 2011).**

	Origine virale	Origine bactérienne
Âge	Enfants < 5 ans	Adultes
Épidémie	Période d'épidémie virale	–
Histoire de la maladie	Lentement progressive	Rapidement progressive
Signes cliniques	Rhinite, sibilants	Fièvre élevée, polypnée
Marqueurs biologiques Leucocytes CRP Procalcitonine	 < 10 × 10^9 éléments/l < 20 mg/l < 0,1 µg/l	 > 15 × 10^9 éléments/l > 60 mg/l > 0,5 µg/l
Radiographie de thorax	Syndrome interstitiel bilatéral	Syndrome alvéolaire
Réponse au traitement antibiotique	Lente ou pas de réponse	Rapide

aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique ;

– maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont l'asthme, la bronchite chronique, les bronchiectasies, l'hyperréactivité bronchique ;

– dysplasies broncho-pulmonaires traitées au cours des six mois précédents par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes, bronchodilatateurs, diurétiques) ;

– mucoviscidose ;

– cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque ;

– insuffisances cardiaques graves ;

– valvulopathies graves ;

– troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours ;

– maladies des coronaires ;

– antécédents d'accident vasculaire cérébral ;

– formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot) ;

– paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ;

– néphropathies chroniques graves ;

– syndromes néphrotiques ;

– drépanocytoses homozygote et double hétérozygote S/C, S-βthal ;

– diabète de type 1 ou 2 ;

– déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantations d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines ; personnes infectées par le VIH quels que soient leur âge et leur statut immunovirologique ;

– personnes obèses avec un IMC supérieur ou égal à 40 kg/m^2 sans pathologie associée ou atteintes d'une pathologie autre que celles citées ci-dessus ;

– personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge ;

– entourage familial des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de bronchodysplasie, et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection longue durée.

La vaccination antigrippale est également recommandée pour tous les professionnels de santé, tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère, le personnel navigant des bateaux de croisière et des avions, ainsi que le personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides).

Évolution

L'évolution est le plus souvent rapidement favorable chez l'adulte jeune avec une guérison en une semaine environ. Une toux sèche et une asthénie peuvent persister pendant quelques jours.

Le caractère rapidement résolutif est un bon argument de diagnostic en faveur d'une origine virale. Cependant, des complications peuvent survenir, principalement à type de surinfection broncho-pulmonaire bactérienne, en particulier à *Streptococcus pneumoniae* (15 % de co-infection), d'épanchement pleural ou péricardique et de méningite à liquide clair. Les séquelles sont rares, les plus citées étant le développement de bronchectasies.

Tableaux particuliers

Myxovirus ou paramyxovirus

La grippe est due à un myxovirus *Influenzae*. Elle entraîne rarement, par rapport à sa fréquence, une broncho-pneumonie avec atteinte interstitielle pure, guérissant en 8 à 20 jours. Exceptionnellement, elle est source d'un œdème alvéolaire lésionnel diffus mortel.

Le myxovirus *Parainfluenzae* est source d'une pneumopathie proche de la grippe.

La rougeole (paramyxovirus) et les oreillons (myxovirus) sont responsables de séquelles bronchiques à type de dilatations bronchiques. Radiologiquement, on observe des opacités réticulaires et de petites condensations parenchymateuses diffuses. L'aspect peut être aussi celui de verre dépoli diffus.

Le VRS (paramyxovirus) est responsable de bronchites et de broncho-pneumonies, surtout chez l'enfant avec un risque de séquelles importantes.

Varicelle-zona

La varicelle entraîne rarement des problèmes chez l'enfant, sauf s'il est immunodéprimé. Chez l'adulte, elle est source, dans 75 % des cas, d'une atteinte pulmonaire par voie hématogène responsable d'opacités nodulaires multifocales bien limitées, de petite taille, de topographie bilatérale, apparaissant dans les 2 à 5 jours après l'éruption cutanée.

L'évolution peut se faire vers des micro-calcifications parenchymateuses. Chez l'adulte immunodéprimé, le taux de mortalité est de 10 à 50 %.

Cytomégalovirus

Chez l'immunodéprimé, et en particulier chez le greffé de moelle osseuse, le cytomégalovirus est responsable d'une pneumopathie interstitielle diffuse grave à type d'œdème lésionnel. L'aspect est celui d'images alvéolaires diffuses et bilatérales.

Virus d'Epstein-Barr

Le virus d'Epstein-Barr est responsable de la mononucléose infectieuse. Chez l'adulte jeune, il peut être source d'adénopathies hilaires et médiastinales. Chez l'immunodéprimé, on peut parfois observer une pneumopathie hétérogène confluente. La constatation d'une splénomégalie est un élément en faveur du diagnostic.

Virus Herpes simplex

Le virus Herpes simplex atteint préférentiellement les sujets immunodéprimés mais également les sujets intubés, tabagiques chroniques ou ayant inhalé de la fumée. On note radiologiquement des opacités segmentaires et sous-segmentaires en verre dépoli, bilatérales et centrales avec une pleurésie associée.

SRAS coronavirus, virus influenza A aviaire, pandémie au virus influenza A

En 2002 et 2003, le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) coronavirus a causé des atteintes respiratoires sévères chez 8 000 patients avec 774 décès. L'atteinte respiratoire concernait 16 % des patients atteints par ce virus et 80 % ont fait une atteinte très sévère.

Depuis novembre 2003, le virus influenza A aviaire (H5N1) a infecté 450 patients avec une mortalité de 60 % liée à une défaillance multiviscérale développée en moins d'une semaine.

Depuis mars 2009, la pandémie virale influenza A (H1N1) a touché plus de 20 pays, causant la mort de 18 000 patients. La moitié de ces décès concernait des patients atteints de pneumopathie virale ou présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë.

INFECTIONS ASPERGILLAIRES

La définition des infections aspergillaires broncho-pulmonaires en l'absence d'immunodépresssion reste floue avec dans la littérature de nombreuses dénominations : aspergillomes simple ou complexe,

aspergillose semi-invasive, aspergillose pulmonaire chronique nécrosante, aspergillose chronique cavitaire, fibrosante ou pleurale, trachéobronchite aspergillaire pseudo-membraneuse et aspergillose invasive. Trente espèces ont été décrite mais *Aspergillus fumigatus* est responsable de plus de 90 % des infections, puis *Aspergillus niger* et *flavus*. Ne seront pas abordées dans ce chapitre que les pathologies secondaires à une réaction immunitaire disproportionnée : pneumopathie d'hypersensibilité (*voir* Chapitre 13) et aspergillose bronchopulmonaire allergique (*voir* Chapitre 6, paragraphe « Asthme »).

En l'absence de réaction immunitaire anormale ou d'immunodépression, l'*Aspergillus* peut coloniser les voies aériennes (BPCO, DDB), une cavité pré-existante (aspergillome) ou envahir les tissus sous-jacents : aspergillose chronique ou semi-invasive.

Aspergillome

L'hémoptysie est le signe de découverte le plus fréquent de l'aspergillome. Elle peut être due à une hypervascularisation bronchique, une érosion vasculaire ou une surinfection. Les autres symptômes retrouvés sont une toux, une expectoration, une douleur thoracique ou de la fièvre. Typiquement, l'aspergillome se présente radiologiquement comme une opacité arrondie mobile surmontée d'un croissant gazeux dans une cavité pré-existante qui siège le plus souvent dans le lobe supérieur. La TDM réalisée avant et après injection d'iode retrouve une masse hypodense ne prenant pas le contraste et parfois associée à des surdensités en verre dépoli, des opacités alvéolaires et des épaississements pleuraux. Elle est utile en cas de diagnostic différentiel et permet de connaître la qualité du parenchyme sous-jacent.

Les prélèvements mycologiques seront à répéter pour mettre en évidence l'*Aspergillus,* le plus souvent en culture. Sans parler de quantification, il est classique de dire que la valeur diagnostique est plus grande si plusieurs prélèvements sont positifs et si la pousse est rapide. La sérologie s'est standardisée au cours des années et doit être positive. Il paraît légitime de proposer à tout malade opérable une intervention chirurgicale. Le traitement antifongique n'est utilisé qu'en cas d'impossibilité d'effectuer une exérèse ou pour « encadrer » la chirurgie d'un aspergillome complexe.

Aspergillose pulmonaire chronique nécrosante

Le point le plus marquant est le terrain particulier dans lequel survient cette pathologie : principalement une maladie pulmonaire chronique (souvent BPCO, PID, séquelles de tuberculose, sarcoïdose de stade IV, mais également spondylarthrite ankylosante, mycobactériose,

pneumoconiose) associée à un autre facteur (corticothérapie locale ou générale, alcoolisme, diabète…). Les signes cliniques sont assez proches de l'aspergillome avec souvent une altération de l'état général. L'aspect radiologique est celui d'une opacité « en foyer » mal systématisée, souvent rétractile et touchant volontiers les lobes supérieurs ou les segments apicaux des lobes inférieurs. La TDM retrouve des plages hétérogènes avec nécrose parenchymateuse et des aspects proches des mycétomes précédemment décrits, rendant parfois la différence avec un aspergillome complexe difficile.

Des cavités, des opacités alvéolaires, des nodules et des épaississements pleuraux sont moins fréquemment retrouvés.

Les prélèvements mycologiques et la sérologie sont fréquemment positifs et on peut parfois observer une antigénémie aspergillaire positive qui est normalement l'apanage des formes invasives aiguës.

Bien qu'il n'y ait aucune étude thérapeutique satisfaisante, cette forme paraît être une indication formelle à un traitement antifongique (itraconazole ou voriconazole) prolongé (6 à 12 mois) associé, quand cela est réalisable, à un traitement chirurgical.

Autres formes

Il a été décrit une forme invasive survenant après d'autres formes chez les patients non immunodéprimés. De même, des trachéobronchites nécrosantes ont été décrites avec un diagnostic reposant sur l'endoscopie avec un aspect macroscopique de nécrose avec des fausses membranes et les biopsies bronchiques confirmant l'invasivité du champignon.

POUR EN SAVOIR PLUS

AFSSAPS. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. (http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations/Antibiotherapie-par-voie-generale-dans-les-infections-respiratoires-basses-de-l-adulte-Mise-au-point).

AFSSAPS. Traitement antibiotique de la légionellose chez l'adulte. Actualisation. (http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations/Traitement-antibiotique-de-la-legionellose-chez-l-adulte-Mise-au-point).

AIT OUARAB H, RANGHEARD AS, BELLIN MF. Les pneumopathies communautaires. Feuillets de Radiologie, 2009, *49* : 379-391.

BUI HN, VARGAS F, GRUSON D, HILBERT G. Où traiter une pneumopathie aiguë communautaire : évaluation de la sévérité. Rev Mal Respir, 2011, *28* : 240-253.

CAMUSET J, LAVOLÉ A, WISLEZ M et al. Infections aspergillaires broncho-pulmonaires du sujet non immunodéprimé. Rev Pneumol Clin, 2007, *63* : 155-166.

CHATELLIER D, CHAUVET S, ROBERT R. Pneumopathies d'inhalation. Réanimation, 2009, *18* : 328-333.

RUUSKANEN O, LAHTI E, JENNINGS LC, MURDOCH DR. Viral pneumonia. Lancet, 2011, *377* : 1264-1275.
SULLIVAN DC, CHAPMAN SW. Bacteria that masquerade as fungi : Actinomycosis/Nocardia. Proc Am Thorac Soc, 2010, *7* : 216-221.

PNEUMOPATHIES NOSOCOMIALES

M. Fartoukh, J. Messika,
H. Prigent et M. Djibré

Les pneumonies nosocomiales représentent la principale cause d'infection acquise à l'hôpital, la première cause de prescription d'antibiotique en réanimation, et la principale source de mortalité par infection nosocomiale. Le cadre nosologique des pneumonies nosocomiales a récemment évolué et distingue les situations suivantes :

– la pneumonie acquise en milieu de soins ([PMS], *health-care-associated pneumonia,* [HCAP]) est une pneumonie acquise par le patient au cours de son parcours de soins extrahospitaliers (soins de suite, moyen et long séjours, hémodialyse, chimiothérapie, hospitalisation de jour, chirurgie ambulatoire, hospitalisation/soins à domicile) ;

– la pneumonie acquise à l'hôpital ([PAH], *hospital-acquired pneumonia* [HAP]) est une pneumonie survenant chez le patient non intubé et non ventilé mécaniquement, et hospitalisé depuis au moins 48 heures en secteur conventionnel ou en soins intensifs/réanimation, en excluant les situations au cours desquelles la pneumonie a été contractée avant l'admission à l'hôpital ;

– la pneumonie acquise sous ventilation mécanique ([PAVM], *ventilator-associated pneumonia* [VAP]) survient chez le patient intubé et ventilé mécaniquement depuis au moins 48 heures.

Les données de la littérature européenne et nord-américaine concernent essentiellement les PAVM pour lesquelles les critères diagnostiques, les caractéristiques épidémiologiques cliniques et microbiennes et la prise en charge thérapeutique sont relativement bien codifiés.

STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE

Deux stratégies diagnostiques ont été proposées, dans le contexte des PAVM.

Stratégie diagnostique clinique « non invasive »

Le diagnostic clinique de PAVM repose sur une fièvre ou une hypothermie, des sécrétions respiratoires purulentes, des modifications radiologiques persistantes ou d'apparition récente, une perturbation de l'hématose, et la mise en évidence d'agents pathogènes dans les cultures des prélèvements des sécrétions respiratoires. Le diagnostic est difficile à établir en réanimation par les seules données de l'examen clinique. Pugin et al. ont développé un score clinique d'infection pulmonaire (*clinical pulmonary infection score* [CPIS], Tableau 11-IV) combinant des paramètres cliniques, radiologiques et microbiologiques (aspiration bronchique). La performance diagnostique du CPIS est variable selon les études, avec une sensibilité de 72 à 93 % et une spécificité de 85 à 100 % pour une valeur du score supérieure ou égale à 6. Les principaux écueils de l'utilisation du CPIS en routine sont le caractère subjectif de certains paramètres, le délai de 48 heures imposé par l'obtention des cultures semi-quantitatives de l'aspiration bronchique et une valeur diagnostique plus faible dans les études ultérieures à celle de Pugin et al. La prise en compte de l'examen direct de l'aspiration bronchique plutôt que sa culture permettrait d'augmenter la performance du score.

Stratégie diagnostique microbiologique

Le choix de l'outil dépend du plateau technique, de l'expérience de l'équipe, et du coût. En aucun cas la réalisation des prélèvements respiratoires ne doit retarder l'initiation de l'antibiothérapie probabiliste, en particulier en cas d'instabilité hémodynamique ou de SDRA. Enfin, l'administration d'une antibiothérapie préalable ou en cours est un facteur de négativité des prélèvements respiratoires.

Prélèvements respiratoires non dirigés

L'analyse qualitative de l'aspiration bronchique n'a qu'une faible spécificité (27 %) pouvant induire un diagnostic par excès. Une culture quantitative permet d'obtenir une sensibilité de 82 % et une spécificité de 83 % pour un seuil de positivité de 10^6 cfu/ml. Cette technique est simple mais peut refléter davantage une colonisation trachéale qu'une infection parenchymateuse. Le prélèvement distal protégé (PDP) s'affranchit de la colonisation bronchique et permet la réalisation d'un examen direct et de cultures quantitatives, avec une sensibilité et une

Tableau 11-IV ***Clinical pulmonary infection score* (CPIS) (d'après Singh et al. , 2000.**

Température	
≥ 36,5 °C et ≤ 38,5 °C	0 point
≥ 38,5 °C et ≤ 39 °C	1 point
≤ 36 °C ou ≥ 39 °C	2 points
Aspirations trachéales*	
< 14 +	0 point
≥ 14 +	1 point
Sécrétions purulentes	+ 1point
Leucocytose	
≥ 4 000/mm³ et < 11 000/mm³	0 point
< 4 000/mm³ ou ≥ 11 000/mm³	1 point
Si formes immatures ≥ 500/mm³	+ 1 point
PaO_2/FiO_2	
> 240 ou SDRA	0 point
≤ 240 sans SDRA	2 points
Radiographie thoracique	
Absence d'infiltrat	0 point
Infiltrat diffus	1 point
Infiltrat localisé	2 points
Cultures semi-quantitatives des sécrétions trachéales (0, 1, 2, ou 3 +)	
Bactérie pathogène ≤ 1 +	0 point
Bactérie pathogène > 1 +	1 point
Coloration Gram + au même pathogène	+ 1 point

* Évaluation subjective de la quantité quotidienne des aspirations bronchiques (+ peu abondantes, +++ très abondantes).

spécificité de l'ordre de 80 % pour un seuil de positivité de 10^3 cfu/ml. Enfin, le prélèvement peut être conservé à + 4 °C, permettant de débuter l'antibiothérapie sans retard.

Prélèvements respiratoires dirigés sous fibroscopie bronchique

Les principales techniques invasives dirigées sont le lavage broncho-alvéolaire (LBA) et le brossage protégé (BP). Ces deux techniques

permettent des cultures quantitatives. Le BP diminue le risque de contamination par la flore oro-pharyngée. Le seuil de positivité est de 10^3 cfu/ml. Les données combinées de 18 études rapportent une sensibilité de 89 % et une spécificité de 94 %. Le PDP est une alternative au BP qui peut être réalisée à l'aveugle ou sous fibroscopie. Le LBA fournit, en plus des données microbiologiques disponibles dès l'examen direct, des informations sur l'état du poumon profond. La culture quantitative du LBA est associée à une sensibilité de 73 % et une spécificité de 82 % pour un seuil de 10^4 cfu/ml. Les limites de la faisabilité de la technique sont sa tolérance chez les patients hypoxémiques.

PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

Si la documentation microbiologique apparaît importante dans ce contexte, les techniques diagnostiques restent sujettes à controverse, opposant les prélèvements des sécrétions respiratoires invasifs dirigés sous fibroscopie bronchique versus « à l'aveugle », les prélèvements des sécrétions respiratoires protégés versus non protégés, et les prélèvements des sécrétions respiratoires qualitatifs versus semi-quantitatifs ou quantitatifs. Quelle que soit la technique diagnostique utilisée, on distingue les PAVM précoces (< 5 jours) et les PAVM tardives (≥ 5 jours) selon le délai de survenue par rapport à l'initiation de la ventilation mécanique, en raison d'un spectre microbien très différent : les germes «communautaires» colonisant le patient au moment de son hospitalisation sont plus fréquemment mis en évidence au cours des PAVM précoces ; à l'inverse, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *S. aureus* résistant à la méticilline et les bacilles Gram négatif multirésistants (BMR) sont plus volontiers mis en évidence au cours des PAVM tardives. Ainsi, la pertinence de la documentation microbiologique est forte : elle guide le choix de l'antibiothérapie probabiliste et permet ensuite d'adapter et de cibler le traitement antibiotique. Plusieurs travaux ont en effet souligné l'impact pronostique d'une antibiothérapie initiale inadaptée, en termes de durée de séjour et de mortalité. À l'inverse, les données concernant l'épidémiologie clinique et microbienne des PAH en dehors du contexte de la ventilation mécanique sont plus rares et imprécises. Si la documentation microbiologique est fortement recommandée, du fait d'un spectre microbien intermédiaire entre celui des pneumonies aiguës communautaires et celui des PAVM, l'approche diagnostique microbiologique est insuffisamment explorée, et l'impact pronostique de la documentation microbiologique non évalué dans ce contexte.

Antibiothérapie

Le choix de l'antibiothérapie initiale dépend de plusieurs facteurs, tels que le délai de survenue de la pneumonie, les antécédents et les facteurs de risque du patient, et l'écologie locale de l'unité (Tableau 11-V). Le germe est un bacille Gram négatif dans plus de 75 % des cas, et il faut noter la fréquence des infections plurimicrobiennes. En cas de pneumopathie précoce et en l'absence de facteur de risque, *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae* et les entérobactéries prédominent. En revanche, les bacilles Gram négatif, principalement *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *E. coli*, et *Staphylococcus aureus* sont plus fréquemment en cause en cas de pneumonie tardive.

L'attitude actuellement préconisée est l'administration d'une bi-antibiothérapie probabiliste active sur *Pseudomonas aeruginosa*, plus ou moins associée à une antibiothérapie antistaphylococcique s'il existe des facteurs de risque ou des antécédents de colonisation (Tableaux 11-VI et 11-VII).

Une fois le(s) germe(s) identifié(s), le recours à une antibiothérapie ciblée, c'est-à-dire au spectre le plus étroit possible, permet une diminution de l'émergence des BMR et une réduction des coûts hospitaliers. La durée de l'antibiothérapie est actuellement de 8 jours à l'exception de *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter* sp.

Mesures thérapeutiques préventives

Un certain nombre d'études ont suggéré le bénéfice des mesures générales suivantes dans la prévention de la survenue des PAVM :

– éviter l'intubation, privilégier la ventilation non invasive ;
– privilégier la position demi-assise.

Tableau 11-V **Facteurs de risques de résistance aux antibiotiques des pneumopathies nosocomiales (d'après American thoracic society, 2005).**

Traitement antibiotique dans les 90 jours précédents
Durée d'hospitalisation ≥ 5 jours
Fréquence importante de germes multirésistants dans l'unité d'hospitalisation
Facteurs de risque de pneumopathie acquise en établissement de santé Hospitalisation de plus de 2 jours dans les 90 jours précédents Résidence en établissement de santé Traitement intraveineux à domicile (traitement antibiotique inclus) Dialyse chronique Traitement à domicile d'une plaie cutanée Membre de l'entourage porteur d'une bactérie multirésistante
Traitement ou maladie immunodépresseurs

Tableau 11-VI **Protocole thérapeutique proposé par l'American thoracic society pour les pneumopathies nosocomiales précoces sans facteur de risque particulier.**

Agents pathogènes	Antibiothérapie
Streptococcus pneumoniae *Haemohilus influenzae* *Staphylococcus aureus* méticilline sensible Entérobactéries sensibles *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* *Enterobacter* sp. *Proteus* sp. *Serratia marcescens*	Céphalosporine de 3e génération **ou** fluoroquinolone **ou** bêtalactamine + inhibiteur des bêtalactamases

Tableau 11-VII **Protocole thérapeutique proposé par l'American thoracic society pour les pneumopathies nosocomiales tardives et/ou survenant chez les patients avec facteurs de risque de résistance (*voir* Tableau 11-V).**

Agents pathogènes	Antibiothérapie
Pathogènes du tableau 11-VI Pathogènes multirésistants *Pseudomonas aeruginosa* *Klebsiella pneumoniae* (BLSE)* *Acinetobater* sp. *Staphylococcus aureus* méticilline résistant** *Legionella pneumophila* ***	Céphalosporine antipyocianique **ou** carbapénème antipyocianique **ou** bêtalactamine + inhibiteur des bêtalactamases **+** fluoroquinolone antipyocianique **ou** aminoside **+** linézolide ou vancomycine

* BLSE = bêtalactamase de spectre élargi.

** Si facteurs de risque ou incidence locale élevée.

*** Si suspicion de légionellose, la bi-antibiothérapie initiale devra comporter un macrolide ou une fluoroquinolone, plutôt qu'un aminoside.

L'administration d'une décontamination bactérienne systématique du tube digestif a récemment montré son efficacité sur la réduction du taux de PAV. La réalisation d'une trachéotomie précoce visant à réduire les risques de micro-inhalations, et l'administration d'antiacides n'ont pas montré d'efficacité dans la prévention des PAVM.

CONCLUSION

Le diagnostic clinique des pneumopathies nosocomiales, peu sensible et peu spécifique, doit intégrer les résultats des cultures quantitatives des prélèvements respiratoires, afin d'établir une stratégie diagnostique et thérapeutique appropriée. La mise en route d'une antibiothérapie probabiliste précoce à large spectre compte tenu de la surmortalité associée à une antibiothérapie initiale inadaptée ou à un retard thérapeutique est recommandée. Le choix de l'antibiothérapie repose sur les données épidémiologiques locales, les antécédents de colonisation et d'antibiothérapie déjà administrée ou en cours, et la durée d'hospitalisation. Une fois l'identification de l'agent pathogène et sa sensibilité aux antibiotiques établies, il est capital d'effectuer une « désescalade » vers une antibiothérapie au spectre plus étroit, afin de réduire le risque d'émergence de bactéries multirésistantes et de diminuer la morbidité et la mortalité liées à cette pathologie.

Points forts

- Les pneumopathies nosocomiales représentent la deuxième cause d'infection acquise à l'hôpital.
- Le diagnostic positif repose sur la combinaison des données cliniques et radiologiques et du résultat des examens microbiologiques (examen direct et culture quantitative des prélèvements respiratoires).
- En présence de critères de gravité respiratoire ou hémodynamique, il faut instituer un traitement antibiotique probabiliste tenant compte des données du patient et de l'écologie locale du service.
- Une fois le germe identifié, l'antibiothérapie doit être ciblée avec un spectre plus étroit pour limiter l'émergence de résistance.

POUR EN SAVOIR PLUS

American thoracic society, Infectious diseases society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med, 2005, *171* : 388-416.

Fagon JY, Chastre J, Wolff M et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. Ann Intern Med, 2000, *132* : 621-630.

Heyland DK, Cook DJ, Marshall J et al. The clinical utility of invasive diagnostic techniques in the setting of ventilator-associated pneumonia. Canadian Critical Care Trials Group. Chest, 1999, *115* : 1076-1078.

Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. Am J Respir Crit Care Med, 2000, *162* : 505-511.

PATHOLOGIES INFECTIEUSES PULMONAIRES DU SUJET ADULTE INFECTÉ PAR LE VIH

F.-X. Blanc

QUELQUES GRANDES DONNÉES CHIFFRÉES

Dans le monde, plus de 34 millions de personnes vivent avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), dont plus de 90 % dans des pays à ressources limitées, principalement en Afrique subsaharienne et en Asie du Sud-Est. Même si des progrès considérables ont été faits depuis la généralisation de l'accès aux antirétroviraux, il n'en demeure pas moins vrai que plus de 1,8 millions de décès sont survenus en 2010 en raison d'une cause liée au syndrome de l'immunodéficience acquise (Sida). Sur les 58,8 millions de morts annuelles qui surviennent dans le monde, environ 15 millions (25,5 %) sont dues à des agents infectieux : le VIH/Sida arrive au troisième rang de ces causes de mortalité après les infections respiratoires et les diarrhées, et la tuberculose reste la principale cause de décès dans les pays à ressources limitées.

Le spectre des complications pulmonaires associées au VIH est très étendu, notamment sur le plan infectieux (Tableau 11-VIII). Seules les plus fréquemment rencontrées dans les pays occidentaux seront abordées ici. La pneumocystose, la tuberculose et les pneumonies bactériennes récurrentes font partie des pathologies classantes Sida, c'est-à-dire appartenant à la catégorie C du CDC et seront traitées à ce titre. En France, les deux pathologies inaugurales de Sida les plus fréquentes chez les adultes pour la période 2003-2010 restaient d'ailleurs la pneumocystose pulmonaire et la tuberculose, toutes localisations confondues. D'autres infections pulmonaires appartiennent à la catégorie C du CDC mais demeurent plus rares : candidoses, infections herpétiques, histoplasmose, infection à *Mycobacterium avium* ou *kansasii*. Le lecteur intéressé par ces différents aspects est invité à se reporter à la partie « Infections » des recommandations du groupe d'experts français dirigé par le Pr Yéni.

Tableau 11-VIII **Complications pulmonaires infectieuses (en gris) et non infectieuses associées au VIH.**

	Agent en cause ou type d'atteinte
Bactéries	*Streptococcus pneumoniae* *Haemophilus influenzae* *Staphylococcus aureus* *Pseudomonas aeruginosa* Autres bactéries
Mycobactéries	*Mycobacterium tuberculosis* *Mycobacterium avium* complex *Mycobacterium kansasii* Autres mycobactéries
Champignons	*Pneumocystis jirovecii* (appelé auparavant *P. carinii*) *Cryptococcus neoformans* *Histoplasma capsulatum* *Coccidioides immitis* *Aspergillus* (le plus souvent *A. fumigatus*) *Blastomyces dermatitidis* *Penicillium marneffei* Autres champignons
Virus	Cytomégalovirus Autres virus
Parasites	*Toxoplasma gondii* Autres parasites
Tumeurs	Sarcome de Kaposi Lymphomes malins non hodgkiniens Cancers broncho-pulmonaires
Autres	Broncho-pneumopathie chronique obstructive Asthme Pneumopathie interstitielle lymphoïde Pneumopathie interstitielle non spécifique Hypertension artérielle pulmonaire Sarcoïdose Syndrome inflammatoire de reconstitution immune après mise sous antirétroviraux

PNEUMONIES BACTÉRIENNES

Épidemiologie et facteurs de risque

Les infections bactériennes constituent une cause fréquente de morbidité chez les patients infectés par le VIH avec une incidence beaucoup plus élevée que dans la population générale. Même si le traitement

antirétroviral a démontré un effet protecteur, le risque de pneumonie bactérienne reste trois fois plus élevé chez les sujets séropositifs avec des lymphocytes CD4 supérieurs à 500/mm^3. Bien que l'incidence globale des pneumopathies bactériennes ait diminué, elles représentent toujours une cause importante de mortalité et constituent actuellement le motif le plus fréquent des admissions hospitalières en France. De manière générale, les pneumonies bactériennes survenant chez les patients infectés par le VIH sont plus souvent multilobaires et se compliquent plus fréquemment de détresse respiratoire aiguë, de bactériémies et de pleurésies purulentes.

Chez un patient séropositif pour le VIH, l'agent infectieux le plus probablement en cause dans un tableau de pneumonie dépend beaucoup du degré d'immunodépression. Ainsi, à plus de 200 lymphocytes CD4/mm^3, l'atteinte pulmonaire est classiquement dominée par la tuberculose et les infections bactériennes tandis que le risque de développer une pneumocystose apparaît à moins de 200 lymphocytes CD4/mm^3 et que d'autres infections opportunistes de type toxoplasmose ou cryptococcose surviennent uniquement à moins de 100 lymphocytes CD4/mm^3. Lorsqu'un patient est correctement suivi pour son infection VIH, la prophylaxie de la pneumocystose par cotrimoxazole diminue son risque d'infection à *Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus,* mais pas la prévalence de *Streptococcus pneumoniae* ou de *Pseudomonas aeruginosa*.

Diagnostic

La suspicion de pneumonie bactérienne impose l'instauration d'un traitement anti-infectieux empirique sans délai chez les patients les plus immunodéprimés. Le choix stratégique d'investigations diagnostiques plus ou moins agressives (endoscopie, biopsies pulmonaires transbronchiques ou transthoraciques…) doit se discuter au cas par cas en fonction du rapport bénéfices/risques pour le patient.

Le diagnostic étiologique des pneumonies bactériennes repose souvent sur les examens habituels :

– hémocultures, dont la rentabilité est de 45 à 95 % ;

– examen de l'expectoration spontanée ou induite : si la présence de *Mycobacterium tuberculosis* ou de *Legionella* sp. permet de poser rapidement un diagnostic, il est parfois difficile de faire la part entre une réelle infection et une simple colonisation devant la présence d'une bactérie pyogène ou de filaments mycéliens, par exemple. Pour ces germes, on préfèrera donc une aspiration endotrachéale ou au minimum une expectoration induite par un kinésithérapeute ;

– prélèvements endobronchiques (lavage broncho-alvéolaire) ;

– antigénuries *Legionella pneumophila* sérotype I et *Streptococcus pneumoniae.*

À l'exception des patients présentant une insuffisance respiratoire aiguë pour lesquels l'approche diagnostique est moins bien établie, l'endoscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire reste l'examen de référence pour l'exploration des opacités pulmonaires chroniques des patients les plus immunodéprimés (CD4 < 200/mm^3). Le risque de mauvaise tolérance avec intubation au décours est faible si cet examen est réalisé sous ventilation non invasive et à un stade précoce de la défaillance respiratoire, avant l'installation d'une hypoxémie trop profonde. L'association de biopsies bronchiques ou transbronchiques permet d'améliorer le rendement diagnostique de l'endoscopie dirigée par le scanner thoracique.

Quel que soit le stade de la maladie VIH, *Streptococcus pneumoniae* (ou pneumocoque) reste toujours le premier agent étiologique en cause dans les pneumonies bactériennes, tout comme dans la population générale. Avant l'ère des trithérapies antirétrovirales, l'incidence des infections à pneumocoques était 100 fois supérieure à celle de la population générale. Ces infections, souvent associées à une bactériémie, peuvent se compliquer de détresse respiratoire aiguë, voire de méningites. Les principaux facteurs de risque sont l'intoxication tabagique, l'âge supérieur à 65 ans, la toxicomanie intraveineuse, l'intoxication alcoolique, le stade Sida ou un taux de CD4 inférieur à 500/mm^3. Certains patients peuvent ainsi développer des infections à pneumocoques sévères malgré un taux de CD4 normal. *Haemophilus influenzae* (souches non typables) est le second agent en cause, tandis que les germes des pneumopathies atypiques sont plus rarement rencontrés. Chez les sujets très immunodéprimés, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* sont parfois à l'origine d'infections pulmonaires ou ORL sévères et récidivantes.

Traitement

Le traitement initial des pneumonies bactériennes doit cibler le pneumocoque et *Haemophilus influenzae*. En cas de pneumopathie peu sévère, le groupe d'experts français propose en première intention un traitement par ceftriaxone (1 à 2 g/j) ou amoxicilline-acide clavulanique (3 g/j). Une hospitalisation est recommandée en cas de pneumopathie sévère ou chez les patients ayant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm^3 compte tenu du risque de mortalité élevé. Une réévaluation à 48-72 h est nécessaire et peut permettre de cibler l'antibiothérapie sur le germe éventuellement identifié. L'émergence de souches de *Streptococcus pneumoniae* résistantes à la pénicilline, aux macrolides et au cotrimoxazole est importante et la forte prévalence de résistance aux macrolides amène certains pays du sud de l'Afrique à ne plus recommander la prescription de ces molécules en

monothérapie dans la prise en charge des pneumonies aiguës communautaires. Dans les formes graves, l'association d'une bêtalactamine à une antibiothérapie active sur la légionellose, telle que les macrolides, doit être discutée. L'utilisation des fluoroquinolones doit toujours être pondérée par le risque de retarder le diagnostic d'une infection à mycobactérie et de sélectionner un mutant résistant. Rappelons toutefois que l'Afssaps recommande que les formes graves de légionellose suspectée ou documentée, notamment chez les patients immunodéprimés, soient traitées soit par une fluoroquinolone (ordre de préférence : lévofloxacine, ofloxacine, ciprofloxacine), soit par une association de deux antibiotiques au sein des trois familles suivantes : macrolides IV (spiramycine plutôt qu'érythromycine), fluoroquinolones (ordre de préférence : lévofloxacine, ofloxacine, ciprofloxacine), rifampicine (les associations avec la rifampicine ne sont pas à privilégier). En dehors de la légionellose, la durée moyenne de traitement est de 7 jours dans les pneumonies bactériennes avec des différences de durée selon les agents infectieux et la sévérité de l'atteinte. Après 2 à 3 jours, l'antibiothérapie doit évidemment être adaptée à l'évolution clinique et/ou aux résultats microbiologiques.

La vaccination antipneumococcique est recommandée chez tous les patients infectés par le VIH ayant un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 200/mm^3. La vaccination antigrippale annuelle est également recommandée chez tous les patients infectés par le VIH, principalement pour prévenir une surinfection bactérienne en période de grippe. De même, la vaccination contre le virus pandémique A/H1N1 a été recommandée de façon prioritaire chez ces patients.

Outre l'instauration d'un traitement antirétroviral actif, l'arrêt du tabac, qui a démontré son efficacité dans la réduction du risque de pneumonies bactériennes chez les patients infectés par le VIH, est également vivement conseillé.

PNEUMOCYSTOSE

Épidemiologie et facteurs de risque

Pneumocystis est un eucaryote opportuniste classé parmi les champignons. L'infection des mammifères est toujours spécifique de l'hôte. Chez l'homme, c'est bien *Pneumocystis jirovecii* qui est responsable de la pneumocystose, *Pneumocystis carinii* n'infectant que les rats. Son réservoir est humain, même si la possibilité de réservoirs environnementaux a été suggérée. L'infection primaire survient au cours de la petite enfance puisque la majorité des enfants possède des anticorps détectables dès l'âge de 2 à 4 ans. Une

réactivation peut survenir en cas d'immunodépression sévère. Des données récentes suggèrent également la possibilité d'une transmission interhumaine.

Diagnostic

La présentation d'une pneumocystose chez les sujets infectés par le VIH avec un taux de lymphocytes CD4 circulants inférieur à 200/mm^3 est typiquement subaiguë, évoluant sur plusieurs semaines, avec une dyspnée progressivement croissante, une toux et de la fièvre. Les expectorations, si elles sont présentes, restent claires. Une présentation aiguë ou des expectorations purulentes doivent faire évoquer un autre diagnostic. L'examen clinique incluant l'auscultation pulmonaire est souvent sans particularité. La radiographie thoracique peut permettre de mettre en évidence la présence d'infiltrats interstitiels bilatéraux, symétriques, englobant les régions périhilaires. D'autres types d'atteintes sont possibles (opacités nodulaires pouvant s'excaver, infiltrats lobaires, pneumatocèles, voire pneumothorax inaugural). La présence d'adénopathies ou d'épanchement pleural associé est rare. Aucune image radiographique n'est spécifique d'une pneumocystose. Plus sensible que la radiographie standard, le scanner thoracique haute résolution peut montrer du verre dépoli bilatéral, voire des lésions pulmonaires kystiques, là encore non spécifiques.

Pneumocystis ne peut pas être cultivé. Le diagnostic repose donc sur la visualisation de formes kystiques ou trophiques au microscope (avec possibilité de réaliser une immunofluorescence directe avec anticorps monoclonaux) dans des prélèvements d'origine respiratoire à type d'expectoration induite ou de lavage broncho-alvéolaire. Chez les patients infectés par le VIH, le lavage broncho-alvéolaire reste la méthode la plus sensible pour établir un diagnostic avec une sensibilité supérieure à 98 %. Sa disponibilité pose évidemment d'importants problèmes dans les pays à ressources limitées. Appliquée sur un produit de lavage broncho-alvéolaire, une PCR spécifique permet d'optimiser le diagnostic mais elle comporte encore trop de faux positifs lorsqu'on l'utilise sur de simples expectorations puisque cette technique est capable de détecter de l'ADN de *Pneumocystis* en dehors de toute infection, notamment en cas de colonisation trachéobronchique.

Traitement

Le traitement curatif de référence de la pneumocystose reste le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole 15/75 mg/kg/j en 3 prises) sous forme intraveineuse (sans dépasser 12 ampoules/j), voire orale dans les formes modérées (sans dépasser 6 cp à 160 mg/800 mg/j) pendant

3 semaines. L'adjonction rapide d'une corticothérapie, au plus tard 72 h après l'initiation du cotrimoxazole, est recommandée lorsqu'il existe une hypoxémie inférieure à 70 mmHg et en l'absence de suspicion de tuberculose active associée : la posologie initiale est poursuivie pendant 5 à 10 jours, puis diminuée progressivement ; le schéma usuel d'administration de la prednisone orale est de 60 à 80 mg/j en 2 prises de J1 à J5, puis 40 mg/j de J6 à J10, et 20 mg/j de J11 à J14, même si des schémas plus courts sont envisageables. Si la voie IV est nécessaire, on recourt à la méthylprednisolone à une posologie initiale de 75 % de la posologie orale. En cas de contre-indication ou d'intolérance (réaction allergique vers J10) au cotrimoxazole, les alternatives principales sont l'atovaquone (750 mg × 2/j en suspension buvable) dans les formes modérées et la pentamidine IV (3-4 mg/kg/j au mieux à la seringue électrique) dans les formes sévères. Les aérosols quotidiens de pentamidine (300 mg) constituent une alternative au cotrimoxazole dans les formes modérées mais leur efficacité est moindre et les rechutes sont plus fréquentes.

La prophylaxie primaire ou secondaire de la pneumocystose repose également sur le cotrimoxazole (80 mg/400 mg ou 160 mg/800 mg [1 cp/j]). Les traitements alternatifs sont la pentamidine (aérosol mensuel de 300 mg), l'atovaquone (1 500 mg/j en une prise), voire la dapsone (50 à 100 mg/j). De manière générale, la prévention de la pneumocystose est justifiée lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm^3 (ou < 15 %). Lorsque la restauration immunitaire sous traitement antirétroviral permet de retrouver un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 200/mm^3 (et > 15 %), vérifié à deux reprises à au moins 3 mois d'intervalle, les traitements prophylactiques primaires ou secondaires de la pneumocystose peuvent être interrompus. Il faut toutefois rediscuter la prévention en cas d'échappement au traitement antirétroviral ou d'interruption prolongée des antirétroviraux avant que le déficit immunitaire (lymphocytes CD4 < 200/mm^3) ne réapparaisse.

Enfin, de récentes études ont montré qu'il existe parfois des mutations au niveau des gènes de *Pneumocystis* qui codent pour la dihydrofolate réductase (DHFR) et la dihydroptéroate synthase (DHPS), cibles enzymatiques respectives du triméthoprime et du sulfaméthoxazole. Les données disponibles indiquent pour l'instant que la présence de mutations pour la DHPS est associée, pour certains, à un moins bon pronostic chez les patients infectés par le VIH et porteurs d'une pneumocystose.

TUBERCULOSE

La tuberculose est une maladie infectieuse due à *Mycobacterium tuberculosis* (ou bacille de Koch), bacille qui infecte environ un tiers

de l'humanité. Une fois infectées par *M. tuberculosis*, les personnes vivant avec le VIH ont 21 à 34 fois plus de risques de développer une tuberculose maladie que les sujets séronégatifs (*voir* dans ce chapitre le paragraphe « Mycobactérioses pulmonaires »). Environ 1,1 million de nouveaux cas de tuberculose active sont survenus dans le monde chez des patients infectés par le VIH en 2010. La tuberculose reste la première cause de mortalité chez les sujets immunodéprimés infectés par le VIH.

Par rapport aux sujets séronégatifs, les patients infectés par le VIH présentent plus souvent des formes de tuberculose extrapulmonaires ou disséminées. Le diagnostic est également plus difficile à établir en raison de l'absence plus fréquente de bacilles acido-alcoolo-résistants sur les frottis d'expectoration. Même en cas d'atteinte pulmonaire, la présentation radiographique peut être trompeuse si l'immunodépression est très marquée, avec notamment moins de formes excavées, voire jusqu'à 22 % de radiographies thoraciques normales. De nouveaux outils diagnostiques tels que la détection d'un antigène de la paroi mycobactérienne, le lipoarabinomannane, semblent intéressants chez les sujets infectés par le VIH avec des taux de lymphocytes CD4 inférieurs à 50 ou 100/mm^3.

En cas de tuberculose maladie, le traitement est comparable à celui utilisé chez les sujets séronégatifs. Il comporte deux mois de quadrithérapie incluant l'isoniazide (3 à 5 mg/kg/j), la rifampicine (10 mg/kg/j) (ou la rifabutine en cas de coprescription d'un inhibiteur de protéase), le pyrazinamide (25 mg/kg/j) et l'éthambutol (15 à 20 mg/kg/j). Après réception du résultat de l'antibiogramme et en l'absence de résistance documentée, le traitement sera poursuivi au-delà du 2e mois par une bithérapie associant isoniazide et rifampicine (ou rifabutine). Il est recommandé d'associer la prise de vitamine B6 (50 mg/j) pour limiter le risque de neuropathie iatrogène sous isoniazide, surtout en cas de dénutrition. La durée prévisionnelle totale du traitement est de 6 mois comme chez les sujets séronégatifs, mais le traitement durera au minimum 9 mois en présence de caverne chez les patients encore bacillifères à 2 mois, ou si les modalités d'administration n'ont pu être respectées du fait d'intolérance cutanée ou hépatique (20 à 30 % des cas). Une durée de traitement d'au moins 12 mois est classiquement recommandée dans les formes disséminées, ostéoarticulaires ou neuro-méningées. En cas de positivité initiale des prélèvements, il est également recommandé de vérifier la guérison microbiologique par un contrôle bactériologique avant l'arrêt du traitement et 3 mois après.

Des syndromes inflammatoires de reconstitution immune peuvent survenir chez environ un quart des patients traités pour une

tuberculose dans les 3 mois suivant l'introduction d'un traitement antirétroviral. Les manifestations cliniques sont variées et imposent d'éliminer une autre infection associée. Parfois, le recours à une corticothérapie systémique est nécessaire pour juguler cet épisode survenant d'autant plus fréquemment que les antirétroviraux sont débutés précocement par rapport à l'instauration du traitement antituberculeux. Toutefois, chez des patients très immunodéprimés (CD4 médians : 25/mm^3) un bénéfice significatif de l'introduction précoce (2 semaines) des antirétroviraux a été démontré en termes de mortalité au décours de tuberculoses principalement pulmonaires et plus rarement ganglionnaires. Le délai optimal d'initiation du traitement antirétroviral dans les formes pulmonaires ou ganglionnaires survenant chez des sujets moins immunodéprimés reste à déterminer. Dans l'état actuel des connaissances, un report d'environ un mois semble raisonnable à respecter.

POUR EN SAVOIR PLUS

CROTHERS K, THOMPSON BW, BURKHARDT K et al. HIV-associated lung infections and complications in the era of combination antiretroviral therapy. Proc Am Thorac Soc, 2011, *8* : 275-281.

GODET C, BERAUD G, CADRANEL J. Pneumonies bactériennes chez les personnes infectées par le VIH (hors mycobactéries). Rev Mal Respir, 2012, *29* : 1058-1066.

HUANG L, CATTAMANCHI A, DAVIS JL et al. HIV-associated *Pneumocystis pneumonia*. Proc Am Thorac Soc, 2011, *8* : 294-300.

LOT F, PILLONEL J, PINGET R et al. Les pathologies inaugurales de Sida, France, 2003-2010. BEH, 2011, *43-44* : 454-458.

STERLING TR, PHAM PA, CHAISSON RE. HIV infection-related tuberculosis : clinical manifestations and treatment. Clin Infect Dis, 2010, *50* (Suppl. 3) : S223-230.

PNEUMOPATHIES INFECTIEUSES DU PATIENT IMMUNODÉPRIMÉ NON VIH

G. Lorillon et A. Bergeron

Le nombre de patients immunodéprimés non VIH ne cesse de croître ces dernières années en raison du développement de nouveaux traitements immunosuppresseurs, de l'élargissement de leurs indications ainsi que des progrès réalisés en matière de transplantation. Par ailleurs, le poumon est une cible privilégiée des infections, notamment en cas d'immunodépression. Leur prise en charge constitue un challenge diagnostique et thérapeutique. Elle s'appuie sur une démarche rigoureuse qui, entre autres, prend en compte le profil d'immunosuppression permettant de hiérarchiser les hypothèses diagnostiques et de déterminer ainsi les investigations complémentaires nécessaires et le traitement empirique initial. Les pneumopathies non infectieuses, notamment médicamenteuses, doivent être aussi envisagées comme diagnostic différentiel.

TYPES D'IMMUNODÉPRESSION

Le profil d'immunodépression d'un patient résulte avant tout de la pathologie sous-jacente et des traitements administrés. Outre les types d'immunosuppression classiquement identifiés (Tableau 11-IX), d'autres types d'immunodépression apparaissent avec l'utilisation de nouveaux traitements immunosuppresseurs, comme pour les anti-TNF. Des facteurs locaux comme l'altération de la barrière muco-ciliaire induite par une chimio- et/ou une radiothérapie favorisent également les infections pulmonaires.

APPROCHE DIAGNOSTIQUE (Tableau 11-X)

Anamnèse

L'analyse de la situation clinique doit être systématique et rigoureuse. Elle doit prendre en compte le profil d'immunodépression déterminé par la pathologie sous-jacente et son traitement, les traitements anti-infectieux en cours, la présentation clinique souvent atypique et peu spécifique et la présence de signes extrathoraciques. L'état évolutif de la maladie sous-jacente et les comorbidités doivent être précisées dans l'éventualité d'une cause non infectieuse.

Tableau 11-IX **Terrain sous-jacent, type d'immunosuppression et pathogènes associés.**

Terrain sous-jacent	Type d'immuno-suppression	Pathogènes associés
Chimiothérapie, hémopathies	Granulopénie/ granulopathie	Bactéries, champignons
Leucémie lymphoïde chronique, myélome, déficits immunitaires congénitaux, transplantation de CSH, traitement par anti-CD20	Déficit de l'immunité humorale	Bactéries encapsulées
Traitements par immunosuppresseurs, anticorps anti-CD52, sérum antilymphocytaire, analogues de la purine, corticothérapie prolongée, transplantation de CSH, maladie de Hodgkin, maladies lymphoprolifératives	Déficit de l'immunité cellulaire	Mycobactéries, nocardia, légionnelle, virus, champignons (*Pneumocystis, Cryptoccocus, Histoplasma, Coccidioides immitis*), parasite (*Toxoplasma gondii*)
Splénectomie, irradiation splénique, irradiation corporelle totale, drépanocytose	Dysfonction splénique	*Streptococcus pneumoniae*

CSH : cellules souches hématopoïétiques.

Tableau 11-X **Approche diagnostique.**

Anamnèse	Éléments cliniques	Outils diagnostiques
Profil d'immunodépression : – maladie sous-jacente – immunosuppresseurs reçus Traitement anti-infectieux reçu : – traitement empirique – traitement prophylactique – traitement préemptif – traitement curatif	Mode de début Fièvre Toux Douleur thoracique Hémoptysie Signes extrarespiratoires (syndrome viral, signes cutané, neurologique, ORL, adénopathie)	Scanner thoracique haute résolution Prélèvements respiratoires : – examen de l'expectoration – aspiration naso-pharyngée – LBA Biopsie pulmonaire : – transthoracique guidée par le scanner – vidéothoracoscopie

Pathologie sous-jacente et son traitement

• Tumeurs solides

Les chimiothérapies les plus fréquemment utilisées dans le traitement des tumeurs solides induisent une neutropénie de courte durée qui favorise les infections bactériennes. Ce risque est accru quand une radiothérapie thoracique ou une corticothérapie séquentielle est associée.

Les thérapies ciblées semblent être associées à un risque infectieux moindre que les chimiothérapies traditionnelles. Néanmoins, le faible recul concernant l'utilisation de ces molécules ne permet pas de conclure formellement pour chacune d'entre elles.

• Maladies hématologiques

Le profil d'immunosuppression est souvent complexe favorisant le développement de nombreux agents infectieux. Par exemple, un déficit de l'immunité humorale se rencontre au cours du myélome, de la leucémie lymphoïde chronique ou dans certains déficits immunitaires congénitaux. De même, un déficit de l'immunité cellulaire est présent au cours des maladies lymphoproliferatives. Les syndromes myélodysplasiques s'accompagnent souvent d'une neutropénie très prolongée. Les différentes chimiothérapies se compliquent d'une neutropénie de durée et d'intensité variable. Par ailleurs, certaines molécules induisent un déficit cellulaire comme la fludarabine ou l'alemtuzumab ou un déficit humoral comme les anticorps anti-CD20. Enfin, la corticothérapie et la radiothérapie augmentent le risque infectieux.

• Transplantation d'organes

Pendant le premier mois suivant la transplantation, période chirurgicale et réanimatoire, on rencontre le plus fréquemment des infections nosocomiales. Ensuite, entre le 1er et le 6e mois, les traitements immunosuppresseurs favorisent les infections opportunistes. Au-delà, ce risque persiste en cas de rejet nécessitant la poursuite de ces traitements.

• Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

Qu'elle soit autologue ou allogénique, la greffe de CSH fait suite à une intensification thérapeutique qui induit une neutropénie plus ou moins prolongée. L'allogreffe de CSH est associée à une immunodépression plus complexe et prolongée que l'autogreffe. En effet, la réaction du greffon contre l'hôte (GVH), complication fréquente de l'allogreffe, s'accompagne elle-même d'une baisse de l'immunité amplifiée par le traitement immunosuppresseur et la forte corticothérapie prolongée qu'elle nécessite. La période de neutropénie se complique le plus fréquemment de pneumopathies bactériennes puis d'infections fongiques lorsqu'elle se prolonge. Les infections opportunistes sont favorisées par la présence d'une GVH et par le traitement immunosuppresseur. Même

en l'absence de GVH, les patients restent sensibles aux infections à germes encapsulés en raison d'un hyposplénisme secondaire à une irradiation corporelle totale (pneumocoque, *Haemophilus influenzae*). Les pneumopathies tardives sont le plus souvent communautaires.

• **Maladies de système**

Les maladies de système s'accompagnent d'une diminution de l'immunité liée à la maladie elle-même mais surtout au traitement immunosuppresseur. Les traitements les plus fréquemment prescrits dans ce contexte sont la corticothérapie systémique, l'azathioprine et le cyclophosphamide. Les anti-TNF-α, souvent utilisés dans les rhumatismes inflammatoires et les maladies inflammatoires chroniques intestinales, favorisent le développement des mycobactérioses ainsi que des pneumopathies bactériennes sévères, notamment des légionelloses.

Par ailleurs, les patients traités par rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20 de plus en plus fréquemment utilisé notamment dans la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Wegener, sont plus vulnérables aux infections bactériennes.

Présentation clinique

Hormis la fièvre évocatrice d'une pathologie infectieuse sans préjuger de son origine et qui peut être masquée par les corticoïdes, les symptômes et les signes cliniques pulmonaires sont peu spécifiques d'une étiologie. Le mode d'installation des pneumopathies infectieuses chez les patients immunodéprimés est souvent aigu ou subaigu. En revanche, les signes extrathoraciques sont souvent très informatifs. Une atteinte cérébrale associée à des nodules pulmonaires oriente vers une mycose profonde (aspergillose, mucormycose), une toxoplasmose, une cryptococcose, une mycobactériose ou une nocardiose. Une atteinte cutanée peut évoquer une mycose (candidose, fusariose, aspergillose) ou une nocardiose. Une atteinte sinusienne oriente vers une mycose (aspergillose, mucormycose). En cas de suspicion de mycobactérie, il faut rechercher des adénopathies périphériques. Par ailleurs, les biopsies des lésions extrathoraciques cutanées et ganglionnaires sont moins invasives et sont souvent plus rentables que les biopsies pulmonaires.

Traitement anti-infectieux en cours

Les traitements anti-infectieux empiriques, prophylactiques et préemptifs en cours doivent être répertoriés avec soins car ils participent à l'élaboration des hypothèses diagnostiques. Le traitement empirique concerne essentiellement les périodes de neutropénie fébrile et comporte une antibiothérapie large spectre active sur les bacilles Gram négatif (BGN) et les cocci Gram positif. Si la fièvre persiste au-delà de 72 heures, un traitement antifongique est associé.

Le traitement prophylactique correspond à l'administration d'agents anti-infectieux à une population entière de patients afin de diminuer le risque infectieux dans cette population. La prophylaxie la plus efficace est le triméthoprime-sulfaméthoxazole qui rend très improbable le diagnostic de pneumocystose. Les patients présentant une dysfonction splénique justifient d'une prophylaxie antipneumococcique. Le traitement préemptif consiste à utiliser de façon répétée est systématique des techniques microbiologiques de dépistage afin de traiter un patient à risque avant l'apparition de symptômes cliniques. Ainsi, la pratique systématique d'une PCR CMV dans le sang périphérique de patients transplantés et le début d'un traitement antiviral dès l'ascension de la charge virale a permis de réduire considérablement, dans cette population, l'incidence des pneumonies à CMV.

Néanmoins, il est nécessaire de rester vigilant, notamment après l'arrêt de ces prophylaxies car une immunosuppression peut persister ou réapparaître.

Outils diagnostiques

Quand le diagnostic de pneumopathie infectieuse est évoqué, un traitement antibiotique empirique doit être commencé sans délai. Il doit être actif sur les germes isolés antérieurement. Parallèlement, on effectue des explorations complémentaires diagnostiques simples : examen microbiologique des crachats, aspiration naso-pharyngée et scanner thoracique en haute résolution. Certaines études ont montré que l'établissement d'un diagnostic précis améliorait le pronostic des patients. Ainsi, en l'absence de contre-indication, la fibroscopie avec lavage broncho-alvéolaire sera souvent recommandée. La biopsie pulmonaire, procédure invasive, est rarement nécessaire et sera discutée au cas par cas après avoir pesé la balance bénéfice/risque en considérant, d'une part, l'état clinique du patient et, d'autre part, l'impact thérapeutique et pronostique d'un diagnostic formel.

Examen de l'expectoration

Cet examen permet de rechercher des bactéries, des mycobactéries et des champignons par une méthode non invasive. Cependant, il est parfois difficile de faire la part entre une simple colonisation ou une réelle infection devant la présence de certains germes comme les bactéries et les champignons. Par ailleurs, l'apport diagnostic de l'expectoration a été peu ou mal évalué dans ce contexte, notamment l'apport de l'expectoration induite dans la pneumocystose chez les patients immunodéprimés hors VIH.

Prélèvement naso-pharyngé

La recherche de virus respiratoires par l'aspiration ou écouvillonnage naso-pharyngé est très utile pour retenir le diagnostic de pneumopathie virale dans un contexte épidémique et clinique évocateur. Les virus qui étaient antérieurement identifiés par immunofluorescence ou culture le sont maintenant de plus en plus par biologie moléculaire grâce à des PCR multiplex permettant d'amplifier la rentabilité de ces prélèvements.

Approche radiologique

La supériorité du scanner thoracique en haute résolution par rapport à la radiographie thoracique standard est clairement établie dans ce contexte. Il permet d'authentifier des lésions non visibles sur la radiographie, il participe à la hiérarchisation des hypothèses diagnostiques et permet parfois de s'orienter vers une cause non infectieuse. Bien que ces aspects ne soient pas spécifiques, des opacités en verre dépoli diffuses évoquent une pneumocystose ; un nodule avec un halo ou un croissant gazeux, une aspergillose pulmonaire invasive et des micronodules bronchiolaires, une origine virale.

Enfin, le scanner thoracique permet d'orienter les prélèvements endoscopiques (lavage broncho-alvéolaire [LBA]).

Endoscopie bronchique

La fibroscopie bronchique avec LBA est l'examen de référence pour l'exploration des pneumopathies infectieuses chez les malades immunodéprimés, à condition que l'état respiratoire du patient le permette. Le LBA permet d'isoler des bactéries mais aussi des champignons et des virus. L'intérêt diagnostic de nouveaux outils comme les PCR virales (adénovirus, herpèsvirus, EBV, CMV, VRS, *influenza*, métapneumovirus, bocavirus), fongiques (aspergillus, pneumocystis) et bactériennes (legionelle, *Chlamydia*, mycoplasme, mycobactéries) est en cours d'évaluation. Devant un résultat positif, il faut savoir rester prudent car la présence d'ADN ou d'ARN de certains de ces pathogènes dans le LBA ne permet pas d'établir un diagnostic de certitude. L'intérêt des biopsies bronchiques et transbronchiques est faible dans le diagnostic des pneumopathies infectieuses mais elles peuvent être utiles chez ces patients en cas d'autre atteinte pulmonaire.

Biopsie pulmonaire

Il existe deux techniques pour obtenir une biopsie pulmonaire : la voie transthoracique guidée par le scanner et la voie chirurgicale. Même si le rendement diagnostique de la biopsie pulmonaire chirurgicale est

élevé, il est nécessaire de bien considérer les risques et les bénéfices d'une telle procédure chez ces patients fragiles. La place de la biopsie pulmonaire transthoracique guidée par le scanner est encore mal établie mais serait intéressante en cas d'infection fongique. Là encore, avant de recourir à ce geste, les hypothèses diagnostiques doivent être clairement établies car la multiplicité des prélèvements augmente le risque de complications (pneumothorax, hémothorax).

LES DIFFÉRENTES PNEUMOPATHIES INFECTIEUSES

Pneumopathies bactériennes et mycobactériennes

Pneumopathies bactériennes

Les pneumopathies bactériennes peuvent être nosocomiales ou communautaires. Les périodes post-opératoires des transplantés d'organes ou de neutropénie favorisent les infections nosocomiales, principalement à BGN mais le staphylocoque doré résistant à la méthicilline est de plus en plus fréquemment rencontré. Les pneumopathies tardives des transplantés sont souvent communautaires.

La légionellose nosocomiale n'est pas rare chez les transplantés. La méthode diagnostique la plus sensible et spécifique est l'isolement de *Legionella pneumophila* en culture dans les prélèvements respiratoires, mais cela nécessite un milieu de culture spécifique non disponible dans tous les centres. La recherche de l'antigène urinaire permet d'identifier le sérotype 1 de la légionelle, souvent responsable d'infections communautaires mais est moins utile pour les formes nosocomiales.

La nocardiose est responsable d'infection pulmonaire dans le cadre d'une corticothérapie prolongée à forte dose. Son incidence chez les greffés tend à diminuer depuis l'utilisation d'autres immunosuppresseurs permettant de diminuer les doses de corticothérapie et l'utilisation du cotrimoxazole en prophylaxie de la pneumocystose. L'atteinte peut être disséminées avec des lésions cérébrales ou cutanées. L'aspect radiologique pulmonaire le plus fréquent correspond à des nodules parfois excavés.

Mycobacterium tuberculosis

Le risque d'infection tuberculeuse chez les patients transplantés d'organes et de CSH est 50 à 100 fois supérieur à celui de la population générale dans les pays occidentaux. La mortalité est élevée du fait de formes souvent disséminées et de la toxicité du traitement. Ce diagnostic doit être systématiquement évoqué devant une pneumopathie infectieuse car la présentation clinique et radiologique est souvent atypique

chez ces patients. Le traitement est difficile à conduire en raison des interactions médicamenteuses et de la toxicité hépatique qui est accrue. Une chimioprophylaxie doit être envisagée chez les patients à risque ayant une tuberculose latente, et cette attitude est standardisée avant d'instituer un traitement par anticorps anti-TNF-α.

Mycobactéries non tuberculeuses

Les infections mycobactériennes non tuberculeuses restent rares chez les patients immunodéprimés. Le diagnostic n'est pas simple car il est toujours difficile de différencier une colonisation d'une infection. Des infections disséminées à *M. avium* ont été rapportées chez des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes ou de leucémie myéloïde chronique. Chez les greffés de CSH, on rencontre des mycobactéries à croissance rapide alors que *M. kansasii* est le plus fréquent chez les transplantés cardiaques et rénaux, et *M. avium* chez les greffés pulmonaires.

Pneumopathies virales

Les pneumopathies virales sont fréquentes chez le patient immunodéprimé bien qu'un copathogène soit souvent isolé et qu'il soit difficile d'établir le rôle du virus dans la pneumopathie. L'utilisation des traitements prophylactiques et préemptifs des infections à CMV chez les transplantés d'organes ou de CSH a largement diminué l'incidence des pneumopathies à CMV dans cette population. Parallèlement, les progrès en biologie moléculaire ont permis d'authentifier de nombreux autres virus responsables de pneumopathies.

Virus respiratoire syncitial (VRS), virus parainfluenza et influenza

Les infections à VRS et au virus influenza surviennent à la fin de l'automne et en hiver alors que le pic d'infection à virus parainfluenza est se situe printemps et en été. La toux est présente dans 90 % des cas, souvent associée à une rhinite et à un syndrome grippal dans le cas du virus influenza. Les pneumopathies sont associées à une forte mortalité, notamment chez les transplantés d'organes ou de CSH. L'isolement du virus se fait dans l'aspiration naso-pharyngée ou dans le LBA par immunofluorescence, culture ou PCR.

Rhinovirus et coronavirus

Ces virus sont responsables de nombreuses infections respiratoires hautes. Très peu d'études sont disponibles sur leur implication dans les infections respiratoires basses des immunodéprimés.

Nouveaux virus : métapneumovirus et bocavirus

Le métapneumovirus est responsable d'infections respiratoires hautes et basses aussi bien chez les immunocompétents que les patients immunodéprimés. Dans ce dernier groupe de malades, l'évolution peut être fatale en cas de pneumopathie dont l'aspect n'est pas spécifique. Le diagnostic repose sur la PCR qui peut être réalisée dans les sécrétions respiratoires.

Le bocavirus est un nouveau virus identifié dans les prélèvements respiratoires de patients atteint d'une infection respiratoire haute dont l'implication chez les immunodéprimés reste à déterminer.

Adénovirus

Les deux populations à risque sont les transplantés d'organes et de CSH chez lesquels la morbidité et la mortalité sont grandes. Il s'agit le plus souvent d'une réactivation d'une infection latente. L'atteinte peut être isolée ou disséminée avec un tropisme particulier pour l'appareil respiratoire et digestif, le foie et les conjonctives. L'atteinte respiratoire est la plus fréquente allant d'une simple toux à une pneumopathie dont l'évolution est fatale dans 50 % des cas. L'immunofluorescence et la culture des prélèvements respiratoires, des selles ou du liquide conjonctival permettent d'isoler le virus. On peut maintenant l'identifier par PCR dans le sang et les autres prélèvements.

Herpèsvirus

La prophylaxie par aciclovir des patients transplantés diminue la réactivation d'une infection latente par HSV. Ainsi, les pneumopathies herpétiques sont très rares dans ce groupe de malades mais souvent fatales. HSV-1 est le type le plus fréquemment impliqué. L'aciclovir est aussi actif sur le VZV qui peut néanmoins être responsable de rares pneumopathies précédées par des lésions cutanées vésiculaires.

CMV

Les stratégies de traitements préventifs concernant les groupes de patients à risque comme les transplantés d'organes et de CSH ont nettement diminué les infections à CMV, responsables d'une mortalité importante. Cependant, la vigilance s'impose à l'arrêt de ces prophylaxies. Les facteurs de risque sont, pour les transplantés, l'utilisation de sérum antileucocytaire et une sérologie discordante entre le receveur (négative) et le donneur (positive). L'utilisation de l'alemtuzumab pour les maladies lymphoprolifératives favorise aussi cette infection. L'infection peut être asymptomatique en cas de virémie isolée ou invasive avec de la fièvre et une atteinte disséminée. La présentation clinique et radiologique de la pneumopathie à CMV n'est pas spécifique. Le diagnostic de certitude

repose sur la mise en évidence d'inclusions virales caractéristiques sur un prélèvement histologique ou cytologique. En effet, l'isolement du virus par culture dans le LBA est trop sensible. Le contrôle de la virémie par PCR est intéressant pour cibler les patients à risque asymptomatique qui peuvent alors bénéficier d'un traitement préemptif.

Pneumopathies fongiques

Aspergillose pulmonaire invasive

L'aspergillose pulmonaire invasive (API) est l'infection fongique la plus fréquente chez les patients profondément immunodéprimés et responsable d'une forte mortalité. *Aspergillus fumigatus* est l'agent fongique le plus fréquemment isolé. Les groupes les plus à risque sont les patients présentant une neutropénie profonde prolongée, recevant de façon durable une corticothérapie ou un immunosuppresseur ciblant les lymphocytes T dans les 3 derniers mois, les transplantés de CSH et les patients suivis pour un déficit immunitaire sévère congénital. L'atteinte peut être localisée au poumon ou plus rarement disséminée, notamment avec une atteinte sinusienne ou cérébrale qu'il convient de rechercher systématiquement par un scanner. Les signes cliniques peuvent associer de la fièvre, une toux, une douleur thoracique et une hémoptysie. Le diagnostic d'AI est difficile. Il existe un consensus international publié en 2008 regroupant les critères diagnostiques des infections fongiques invasives (Tableau 11-XI). Le diagnostic de certitude de l'API repose sur la mise en évidence du champignon dans une biopsie pulmonaire, le diagnostic des formes probables ou possibles repose sur l'association de faisceaux d'arguments cliniques, radiologiques et microbiologique. Le scanner thoracique en haute résolution est très utile. Chez les patients profondément neutropéniques traités pour une leucémie aiguë, on décrit classiquement la présence d'un nodule accompagné d'un halo de verre dépoli ou d'un croissant gazeux au sein du nodule. Ces aspects témoignent d'une forme angio-invasive. Chez les autres patients, des micronodules centrolobulaires peuvent évoquer une forme broncho-invasive. Le rendement du LBA, en moyenne de 50 %, est variable en fonction du terrain sous-jacent. Il permet assez rarement de mettre en évidence le champignon chez les patients neutropéniques. Dans ce groupe de patients, la biopsie pulmonaire transthoracique guidée par le scanner peut être discutée pour obtenir un diagnostic de certitude. La recherche de l'antigène aspergillaire (galactomannane) dans le sang par ELISA est d'un grand apport diagnostic. Cependant, il existe de rares faux positifs dans certaines situations comme par exemple une antibiothérapie concomitante par amoxicilline ou tazocilline. Le seuil de positivité chez ces patients est de 0,5. Cette technique est aussi réalisable sur le LBA.

Tableau 11-XI **Critères de l'EORTC/MSG 2008 pour le diagnostic d'aspergillose pulmonaire invasive (d'après De Pauw et al., 2008).**

Terrain	Critères cliniques	Critères microbiologiques
• PNN < 500/mm^3 pendant plus de 10 jours • Allogreffe de CSH • Corticothérapie > 3 semaines dans les 3 semaines précédentes à la dose minimale de 0,3 mg/kg/j • Traitement immunosuppresseur agissant sur les lymphocytes T (ciclosporine, anti-TNF-α, alemtuzumab, analogues nucléosidiques) dans les 90 jours précédents • Déficit immunitaire sévère congénital (granulomatose chronique, déficit immunitaire combiné sévère)	Au moins 1 des 3 signes radiologiques sur le scanner thoracique : – nodule bien circonscrit avec ou sans signe du halo – croissant gazeux – opacité parenchymateuse excavée	• Mise en évidence de filaments septés au direct ou d'*Aspergillus* en culture dans l'expectoration, le LBA ou l'aspiration bronchique • Antigène galactomannane positif dans le sang, le sérum ou le LBA
API certaine : mise en évidence d'*Aspergillus* sur une biopsie pulmonaire ou par culture d'un tissu prélevé par une procédure stérile. API probable : au moins 1 critère « terrain » + 1 critère clinique + 1 critère microbiologique. API possible : au moins 1 critère « terrain » + 1 critère clinique.		

PNN : polynucléaires neutrophiles ; CSH : cellules souches hématopoïétiques.

Pneumocystis jiroveci

Là encore, le traitement prophylactique par triméthoprime-sulfaméthoxazole des patients à risque a nettement diminué l'incidence de la pneumocystose. Un traitement préventif bien conduit élimine le diagnostic devant une pneumopathie. Il est indiqué pendant la première année suivant une transplantation sans complication ou de manière plus prolongée en cas de rejet chronique du greffon, de réaction du greffon contre l'hôte et chez les transplantés pulmonaires. La prophylaxie est aussi utilisée dans les connectivites traitées par corticothérapie associée ou non à des médicaments cytotoxiques.

La présentation clinique de la pneumocystose des patients immunodéprimés non VIH est un peu différente de celle des patients VIH car bien que les signes cliniques soient identiques, le mode d'installation est habituellement plus aigu (7 à 14 jours). Les opacités en verre dépoli constituent l'aspect scannographique le plus évocateur. Le diagnostic est plus difficile que chez les patients VIH car les formes de pneumocystoses des patients immunodéprimés non VIH sont paucikystiques. La mise en évidence des kystes peut se faire dans l'expectoration induite dont la rentabilité a été néanmoins peu étudiée dans ce groupe de patients ou dans le LBA. La place de la PCR n'est pas bien définie car la présence d'ADN de *Pneumocystis* dans les prélèvements respiratoires ne permet pas de différencier une infection d'une colonisation. En revanche, la négativité de la PCR permet d'exclure le diagnostic.

Maladies fongiques émergentes

La modification des approches thérapeutiques, notamment préventives, et l'évolution des traitements antifongiques semblent favoriser l'émergence de nouveaux champignons responsables d'infections invasives pulmonaires ou disséminées. Les espèces concernés sont les zygomycètes, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Crytococcus neoformans*, ou d'autres champignons plus rares.

Les zygomycètes (*Mucor* et *Rhizopus*) sont les plus fréquents et sont compliqués d'une forte mortalité. La présentation clinique et radiologique est très proche de l'API. Du fait d'une sensibilité variable aux différentes molécules antifongiques, il est important d'obtenir un diagnostic de certitude avec identification du pathogène.

Candida

Une atteinte pulmonaire isolée d'une infection à Candida chez un malade immunodéprimé est exceptionnelle. Une infection de l'anastomose bronchique peut se voir au décours d'une transplantation pulmonaire.

Pneumopathies parasitaires

Toxoplasma gondii est rarement impliqué dans les pneumopathies des patients immunodéprimés non VIH. Ce sont les transplantés cardiaques qui constituent le groupe le plus à risque. Des signes neurologiques peuvent être associés aux signes pulmonaires. Le scanner thoracique montre des opacités nodulaires et du verre dépoli. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de tachyzoïtes de *Toxoplasma gondii* dans le LBA ou sur une biopsie.

CONCLUSION

L'approche diagnostique des pneumopathies infectieuses des patients immunodéprimés est complexe en raison de la diversité des situations cliniques rencontrées, des différents profils d'immunosuppression, des nouvelles techniques de microbiologie et des nouveaux pathogènes récemment identifiés, et des diagnostics différentiels non infectieux. Une démarche rigoureuse permet d'optimiser la prise en charge de ces patients.

POUR EN SAVOIR PLUS

BERGERON A, TAZI A. Pathologie infectieuse pulmonaire de l'immunodéprimé (hors virus de l'immunodéficience humaine). EMC : Pneumologie. Paris, Elsevier-Masson, 2007 : 6-004-A-30.

DE PAUW B, WALSH TJ, DONNELLY JP et al. ; European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group ; National institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group. Clin Infect Dis, 2008, *46* : 1813-1821.

TUBACH F, SALMON-CÉRON D, RAVAUD P, MARIETTE X ; for the RATIO Study Group. The RATIO observatory : French registry of opportunistic infections, severe bacterial infections, and lymphomas complicating anti-TNFalpha therapy. Joint Bone Spine, 2005, *72* : 456-460.

MYCOBACTÉRIOSES PULMONAIRES

C. Andréjak

Les mycobactéries peuvent être classées en mycobactéries pathogènes strictes de l'homme (mycobactéries du complexe *Tuberculosis* et mycobactéries responsables de la lèpre), et en mycobactéries habituellement non pathogènes pour l'homme appelées mycobactéries atypiques ou mycobactéries non tuberculeuses. L'ensemble de ces mycobactéries, bacille de Hansen excepté, peut être responsable d'infections pulmonaires et extrapulmonaires (miliaire tuberculeuse avec atteinte systémique, tuberculose pleurale, péricardique, digestive et génito-urinaire, méningée, osseuse principalement). Seules les formes respiratoires seront abordées dans ce chapitre.

TUBERCULOSE PULMONAIRE

Histoire naturelle

La transmission est aérienne à partir des « expectorations » d'un patient présentant une tuberculose bacillifère. L'« aérosol » de gouttelettes infectantes entraîne lors de la toux le dépôt alvéolaire de quelques bacilles (à l'origine de la primo-infection tuberculeuse), le risque étant proportionnel à l'intensité de la toux, de l'expectoration et de la durée d'exposition

Cette primo-infection tuberculeuse (PIT) est le plus souvent asymptomatique et responsable d'une infection tuberculeuse latente (ITL). Parfois, la PIT est « patente » avec l'association d'une altération de l'état général, un possible érythème noueux, une kérato-conjonctivite phlycténulaire, des adénopathies cervicales, une toux et une dyspnée. La radiographie du thorax peut montrer des adénopathies médiastinales avec ou sans chancre d'inoculation parenchymateux. À n'importe quel moment pendant l'ITL ou après l'ITL, les bacilles quiescents peuvent se multiplier et le patient va présenter une tuberculose maladie. Le risque est de 5 % dans les 2 ans qui suivent la PIT et de 5 % supplémentaires au-delà de 2 ans. Ce passage d'une ITL à une tuberculose maladie est favorisé par la malnutrition, l'alcoolisme, la précarité, la toxicomanie, le diabète, l'insuffisance rénale ou l'immunosupression.

Diagnostic

Présentation clinique et radiologique

La forme pulmonaire classique débute généralement de manière insidieuse et évolue souvent sur plusieurs semaines à plusieurs mois avant que les patients ne consultent. Les symptômes sont aspécifiques et associent souvent des signes généraux (altération de l'état général, fébricule à prédominance nocturne et sueurs nocturnes) et des signes fonctionnels respiratoires à type de toux évoluant depuis plusieurs semaines avec ou sans expectorations, d'hémoptysie (du simple crachat hémoptoïque à l'hémoptysie grave) et, plus rarement, à type de dyspnée généralement d'apparition tardive et de douleur thoracique en cas d'épanchement pleural associé. L'examen physique est généralement pauvre.

D'autres formes « pulmonaires » existent : la miliaire tuberculeuse (dissémination hématogène dans les deux champs pulmonaires mais aussi vers d'autres organes), la pleurésie tuberculeuse (secondaire à l'effraction d'un foyer parenchymateux sous pleural souvent infraradiologique) ou la pneumonie aiguë tuberculeuse (forme aiguë

liée à l'ensemencement massif de *Mycobacterium tuberculosis* dans le parenchyme sain à partir d'une lésion excavée, associée à une réaction inflammatoire intense). Le patient avec une miliaire tuberculeuse se présente généralement dans un contexte d'altération générale marquée associée à une dyspnée fébrile avec, à la radiographie thoracique, une pneumopathie interstitielle diffuse micronodulaire (« grains de mil ») bilatérale et symétrique avec parfois des lésions macro-nodulaires dans les formes évoluées. La pneumonie aiguë tuberculeuse est une forme très rare de tuberculose pulmonaire se présentant cliniquement et radiologiquement comme une pneumopathie aiguë communautaire avec parfois, sur la radiographie, de petites excavations au sein du foyer de pneumopathie.

Compte tenu d'une incidence qui reste élevée, et d'une symptomatologie insidieuse, aspécifique et d'évolution lente, la tuberculose doit être évoquée devant toute symptomatologie respiratoire anormalement prolongée. Au minimum sera réalisée une radiographie de thorax. Cette dernière est le plus souvent anormale, avec des lésions, à type d'infiltrats, nodules isolés ou groupés et lésions excavées, situées classiquement dans les lobes supérieurs et les segments postérieurs. Au moindre doute clinique et/ou radiologique, des prélèvements respiratoires pour une analyse bactériologique doivent être réalisés.

Bactériologie

Elle est classiquement effectuée sur des expectorations. En cas d'impossibilité d'obtenir des crachats de bonne qualité, des tubages gastriques doivent être réalisés le matin à jeun avant le lever. Enfin, en cas d'échec, une fibroscopie avec des aspirations bronchiques dirigées peut être réalisée.

Les tests interféron ne sont pas recommandés pour le diagnostic de tuberculose maladie.

• Examen direct

Il est peu sensible car 1 000 à 10 000 BAAR par ml de produit pathologique sont nécessaire pour voir un BAAR par champ. Néanmoins, cet examen permet de faire le diagnostic de tuberculoses très bacillifères en quelques heures. Les prélèvements doivent être effectués au moins 3 jours de suite afin d'améliorer le rendement de cet examen.

• Culture sur milieux solides ou liquides

Les prélèvements sont systématiquement mis en culture sur des milieux spéciaux, ce qui permet de diagnostiquer les tuberculoses pulmonaires à examen direct négatif (la moitié des cas de tuberculose). Le diagnostic nécessitera de 2 à 6 semaines ou plus en culture sur milieu solide. En milieu liquide, le diagnostic peut être fait une semaine plus tôt.

• **Identification de la mycobactérie**

Jusqu'à récemment, les mycobactéries étaient identifiées grâce à l'étude des caractères biochimiques et culturaux. Aujourd'hui, l'hybridation avec des sondes de séquences génomiques spécifiques permet l'identification en quelques heures de *M. tuberculosis complex* et de certaines mycobactéries atypiques. La détection par immunochromatographie d'une protéine spécifique du complexe *Tuberculosis* peut également permettre d'obtenir un diagnostic rapide. Ces deux techniques sont performantes lorsqu'elles sont utilisées sur les cultures et non directement sur le prélèvement.

Enfin, il existe des techniques reposant sur l'amplification génique, utilisées pour distinguer les mycobactéries du complexe *Tuberculosis* des mycobactéries atypiques dans les prélèvements avec des BAAR à l'examen direct.

Antibiogramme

Classiquement, on utilise la méthode des proportions (mesure de la proportion de bacilles résistants à chaque antibiotique) pour déterminer la sensibilité de la souche aux principaux antibiotiques. Le résultat est obtenu en 3 à 4 semaines. Le résultat est plus rapide en milieu liquide (8 à 10 jours) mais moins fiable pour certains antibiotiques. De plus en plus de laboratoires utilisent des méthodes génotypiques de résistance aux antibiotiques par amplification génique et recherche de mutations conférant une résistance. La plupart des tests commercialisés recherchent les mutations impliquées dans la résistance à l'isoniazide et à la rifampicine. Ils peuvent être utilisés directement sur le prélèvement si l'examen direct est positif, sinon sur la culture. Ils doivent être absolument réalisés lorsque le patient est à risque de tuberculose résistante. Même en cas d'utilisation de ces bandelettes, un antibiogramme doit être réalisé.

Traitement

Traitement classique (Tableau 11-XII)

Une fois le diagnostic de tuberculose obtenu, il est indispensable :

– de rechercher des facteurs de risque de tuberculose multi- ou extrarésistante ;

– de rechercher d'éventuelles autres localisations (pleurales, méningées, génito-urinaires, systémique, etc., en sachant que tous les organes peuvent être touchés) ;

– de réaliser un bilan préthérapeutique (urée, créatininémie, bilan hépatique complet, uricémie et examen ophtalmologique avec champ visuel et vision des couleurs).

Tableau 11-XII **Traitement de la tuberculose.**

	Isoniazide	**Rifampicine**	**Éthambutol**	**Pyrazinamide**
Voie	Orale Injectable	Orale Injectable	Orale Injectable	Orale
Principaux effets indésirables	Troubles digestifs Hépatite Polynévrites sensitivo-motrices Troubles neuro-psychiatriques Réactions cutanées Algodystrophie	Inducteur enzymatique : phénomènes immuno-allergiques (thrombopénie, hémolyse, insuffisance rénale aiguë…) Troubles digestifs	Névrite optique rétro-bulbaire	Cytolyse hépatique Rash vasomoteur Troubles digestifs
Surveillance	Bilan hépatique	Dosage des médicaments associés	Consultation ophtalmologique	Bilan hépatique uricémie

Le traitement repose sur une association d'antibiotiques pour :

– limiter le risque d'acquisition de résistance sous traitement ;

– agir sur les bacilles extracellulaires et sur les bacilles intracellulaires quiescents.

Le traitement repose sur l'association pendant 2 mois d'une quadrithérapie par isoniazide (5 mg/kg/j), rifampicine (10 mg/kg/j), éthambutol (15 à 20 mg/kg/j) et pyrazinamide (25 à 30 mg/kg/j), suivie d'une bithérapie (qui ne peut être débutée qu'après vérification de la sensibilité de *M. tuberculosis* aux différents antibiotiques) par isoniazide et rifampicine. Le traitement est prescrit en une prise unique journalière (compte tenu du temps de doublement long des mycobactéries), à distance des repas. Il faudra prévenir le patient de la coloration orangée des différentes sécrétions avec la rifampicine et s'assurer d'une contraception efficace autre qu'œstro-progestative.

Mesures associées

Le patient doit être isolé pendant la période de contagiosité. Depuis 1964, la tuberculose est à déclaration obligatoire qu'elle soit certaine ou probable à partir du moment où un traitement antituberculeux a été débuté, que le patient soit vivant ou mort. La notification des infections tuberculeuses latentes des enfants de moins de 15 ans est aussi obligatoire.

Surveillance

La surveillance clinique sera faite à J15, M1, M2, M4, M6, M9, M12, M24. Elle sera associée à une surveillance radiologique (M1, M2, M6, M12, M18 et 2 ans), bactériologique (J15, M1 [jusqu'à négativation], M2, M6), ophtalmologique (vision des couleurs et champ visuel, mensuel pendant la durée du traitement par éthambutol) et biologique (bilan hépatique). En cas de transaminases élevées mais inférieures à 3N, la surveillance sera rapprochée jusqu'à normalisation du bilan hépatique. En cas de transaminases entre 3 et 6N pendant la phase initiale, le pyrazinamide sera arrêté et une trithérapie sera poursuivie. La bithérapie (isoniazide et rifampicine) sera prolongée. Enfin, en cas de transaminases supérieures à 6N, l'isoniazide et le pyrazinamide seront arrêtés et une tentative de réintroduction de l'isoniazide à demi-dose après normalisation des paramètres biologiques sera réalisée. En cas d'échec, un antituberculeux de deuxième ligne (aminosides et/ou fluoroquinolones) sera ajouté.

Tuberculose multi- et extrarésistante

Lorsque la souche est résistance aux deux antituberculeux les plus actifs (rifampicine et isoniazide), la souche est dite multirésistante (MDR). Lorsque s'y ajoute une résistance aux médicaments injectables (amikacine, kanamycine et capréomycine) et aux fluoroquinolones, la souche est dite extrarésistante.

• **Quand y penser ?**

Le patient est considéré à risque d'avoir une tuberculose MDR en cas de traitement antérieur récent, de naissance à l'étranger ou de provenance/séjour dans un milieu à haut risque de multirésistance (en particulier l'Europe de l'Est et l'Afrique).

• **Quel(s) traitement(s) ?**

Il faut essayer d'obtenir le plus rapidement possible un examen de la sensibilité du germe (si possible au moyen d'une méthode rapide).

Le traitement devrait contenir au moins cinq antibiotiques dont un injectable (au moins 6 mois) et une quinolone pour une durée de 18 à 24 mois. Il faut éviter d'ajouter une seule molécule en cas d'échec d'un traitement. Les médicaments de première ligne encore efficaces doivent être utilisés (pyrazinamide, éthambutol). On y ajoute, selon la sensibilité de la souche :

– un médicament injectable (streptomycine, amikacine, kanamycine ou capréomycine) ;

– une fluoroquinolone (lévofloxacine, moxifloxacine ou ofloxacine) ;

– des médicaments de seconde ligne d'efficacité faible mais documentée (prothionamide/éthionamide, cyclosérine, PAS, thioacétazone) ;

– et, si nécessaire, des médicaments de troisième ligne (linézolide, amoxicilline/acide clavulanique/imipénem, clofazimine, TMC 207, clarithromycine). Le choix des molécules à utiliser est à faire avec le Centre national de référence des mycobactéries.

Prévention

Vaccination

La vaccination par le BCG n'est plus obligatoire pour les enfants et les adolescents depuis 2007, et pour les personnels de santé et les étudiants depuis mars 2010. Elle est conseillée pour les enfants exposés à un risque élevé de transmission tuberculeuse (enfants de moins de 15 ans en lien étroit avec une zone de forte endémie et enfants étant dans toute situation jugée à risque d'exposition par le médecin). Cette vaccination sera effectuée le plus tôt possible (si possible à la naissance). On n'effectuera pas de test tuberculinique préalable si le nourrisson a moins de 3 mois.

Conduite à tenir dans l'entourage d'un patient bacillifère

- **Qui dépister et comment ?**

Grace au signalement, une enquête autour du cas est réalisée par les centres de lutte antituberculeuse (CLAT) pour dépister les sujets contacts. Chacun d'entre eux bénéficiera d'un examen clinique et d'une radiographie de thorax (pour éliminer une tuberculose maladie) et d'une IDR ou d'un test QuantiFERON. Le patient est réévalué en cas d'IDR/ QuantiFERON négatif à 3 mois avec examen clinique, radiologique et IDR et, à 12 mois, cliniquement et radiologiquement.

- **Qui traiter et comment ?**

Seront traités :

– tout enfant de moins de 2 ans ou tout sujet ayant une immunodépression sévère (enfant ou adulte) ayant été exposé à un sujet porteur d'une tuberculose pulmonaire, avant même le résultat des tests tuberculiniques ;

– en cas d'infection tuberculeuse latente (ITL) de l'enfant de moins de 15 ans, récente ou non ;

– ITL récente de l'adulte (datant de moins de 2 ans) lors du dépistage autour d'un cas ou lors de la surveillance des personnels exposés.

Ces patients recevront soit de l'isoniazide en monothérapie pendant 6 ou 9 mois (4 à 5 mg/kg/j), soit l'association isoniazide et rifampicine pendant 3 mois.

- **Autres indications de dépistage et traitement**

Les patients à risque de devenir immunodéprimés (en particulier les patients devant recevoir un traitement anti-TNF-α et infecté par le VIH) seront dépistés. En cas d'ITL, ces patients seront traités.

MYCOBACTÉRIOSES ATYPIQUES OU NON TUBERCULEUSES (MNT)

Critères d'infection à mycobactéries non tuberculeuses

Les MNT n'étant pas des pathogènes stricts de l'homme mais des bactéries environnementales, des critères ont été établis pour parler « d'infection » avec l'association de :

– critères cliniques (symptomatologie pulmonaire clinique : toux, expectoration, dyspnée, hémoptysie…) et radiologiques (lésions nodulaires ou cavitaires, lésions micronodulaires diffuses confirmées sur une tomodensitométrie thoracique) ;

– l'exclusion des autres diagnostics plus probables ;

– critères bactériologiques : au moins deux cultures positives à MNT sur deux expectorations prélevées deux jours différents et/ou une culture positive à MNT sur un lavage broncho-alvéolaire ou une aspiration bronchique dirigée et/ou une biopsie transbronchique ou biopsie pulmonaire chirurgicale avec une histologie compatible et soit une culture positive, soit une ou plusieurs expectorations associées positives en culture à MNT.

Il est nécessaire de répéter les prélèvements pour affirmer ou infirmer le diagnostic et éliminer tout autre diagnostic plus probable que l'infection à MNT.

Traitement des principales mycobactéries isolées en France

Les patients doivent bénéficier d'un traitement avec au moins trois antibiotiques pour une durée de 12 mois après négativation des prélèvements. La mise en place d'un traitement en cas d'infection n'est pas systématique et sera à décider en fonction de l'évaluation clinique.

M. avium complex

M. avium complex peut se présenter sous forme d'infection chez un patient porteur d'une pathologie obstructive chronique, ou d'une pneumopathie d'hypersensibilité, ou sous forme du syndrome de Lady Windermere (dilatations des bronches du lobe moyen). La sensibilité de la souche à la clarithromycine doit être vérifiée (seule molécule avec corrélation résistance in vitro/échec in vivo). Le traitement repose sur l'utilisation d'un macrolide (clarithromycine ou azithromycine) associé à une rifamycine (rifampicine ou rifabutine) et à de l'éthambutol. Un aminoside peut être proposé en début de traitement (forme sévère ou rechute).

M. kansasii

M. kansasii est la mycobactérie la plus proche de *M. tuberculosis* que ce soit sur le plan antigénique, clinique, radiologique, ou thérapeutique. Elle est responsable d'infection chez les patients ayant une pathologie respiratoire chronique, en particulier une pneumoconiose. La sensibilité à la rifampicine de la souche doit être vérifiée. Le traitement repose sur l'association de la rifampicine (molécule clé), l'éthambutol et l'isoniazide.

M. xenopi

M. xenopi est responsable d'infection chez les patients ayant une pathologie respiratoire chronique ou une immunodépression générale. Il n'y a aucune corrélation entre la susceptibilité in vitro et l'efficacité in vivo. Son traitement, mal connu, repose sur l'association de rifampicine, d'éthambutol et de clarithromycine ou moxifloxacine. Un aminoside peut être proposé en début de traitement (forme sévère ou rechute).

M. abscessus

C'est la première MNT isolée chez le patient mucoviscidosique. Elle est résistante à tous les antituberculeux classiques. Le choix du traitement repose sur l'antibiogramme et comporte souvent de la clarithromycine, associée à de l'amikacine et de la cefoxitine ou de l'imipénem. Le linézolide ou la tigécycline peuvent être éventuellement proposés en cas de sensibilité in vitro et d'absence d'autres possibilités thérapeutiques. Une discussion avec un expert est utile avant de commencer le traitement.

POUR EN SAVOIR PLUS

Truffot-Pernot C, Veziris N. Bacteriological tests for tuberculosis. Rev Mal Respir, 2011, *28* : 1034-1047.

Perriot J, Chambonnet E, Eschalier A. Managing the adverse events of antitubercular agents. Rev Mal Respir, 2011, *28* : 542-555.

Zellweger JP. Multidrug resistant tuberculosis - its extent, hazard and possible solutions. Rev Mal Respir, 2011, *28* : 1025-1033.

Andréjak C, Lescure FX, Schmit JL, Jounieaux V. Diagnosis and treatment of atypical mycobacterial infections of the respiratory tract. Rev Mal Respir, 2011, *28* : 1293-1309.

Chapitre 12

Pathologie pleurale

D. Radu, P. Guiraudet et E. Martinod

PNEUMOTHORAX

Le pneumothorax (PNO) est défini par la présence d'air dans la cavité pleurale. Le type de pneumothorax observé est déterminé par son mode de survenue et la présence ou non d'une pathologie pulmonaire sous-jacente. La forme clinique la plus fréquente est le pneumothorax spontané primitif ou idiopathique chez l'homme jeune longiligne (rôle favorisant du tabagisme). Les causes principales sont présentées dans le tableau 12-I.

PRÉSENTATION CLINIQUE

Le tableau clinique est dominé par la douleur thoracique et la dyspnée. L'examen clinique montre une hypersonorité et une diminution du murmure vésiculaire de l'hémithorax concerné. Une abolition du murmure vésiculaire associée à la présence de signes de retentissement hémodynamique (tachycardie, hypotension, turgescence jugulaire) doit faire suspecter un pneumothorax compressif dont l'évacuation est une urgence thérapeutique (décompression à l'aiguille, avant la mise en place d'un drain si nécessaire, au niveau du 2e espace intercostal sur la ligne médio-claviculaire).

EXAMENS PARACLINIQUES

La radiographie thoracique (face et profil) est le premier examen à réaliser. Elle montre une ligne bordante pleurale avec une hyperclarté (Figure 12-1). Il peut s'y associer un niveau liquidien réalisant un tableau d'hydro-pneumothorax. Une radiographie en expiration

Tableau 12-I **Étiologie du pneumothorax.**

Pneumothorax
Spontané primitif (idiopathique) : homme jeune longiligne (tabac) +++
Spontané secondaire – BPCO, asthme, mucoviscidose – Pneumopathies interstitielles diffuses (histiocytose langerhansienne, lymphangioléiomyomatose, autres…) – Infections (tuberculose, pneumocystose, infections à staphylocoque ou à germes anaérobies…) – Néoplasique – Cataménial associé ou non à une endométriose – Syndrome de Marfan
Post-traumatique – Traumatisme thoracique pénétrant – Traumatisme thoracique fermé – Iatrogène (ponction pulmonaire transpariétale, thoracentèse, pose de voie centrale) – Barotraumatisme (ventilation mécanique)



Figure 12-1 **Radiographie de thorax : pneumothorax droit.**

forcée ne doit pas être demandée en première intention, car elle peut être potentiellement dangereuse en cas de pneumothorax compressif. En cas d'emphysème important, le diagnostic différentiel entre un PNO et une bulle d'emphysème peut être difficile : il est alors recommandé de réaliser une TDM thoracique.

CONDUITE THÉRAPEUTIQUE

La conduite thérapeutique dépend de l'importance du PNO, de la tolérance et de l'étiologie.

Le traitement conservateur est l'apanage des PNO partiels bien tolérés (ne dépassant pas 2 cm sur la radiographie). Il est préférable que ces malades soient hospitalisés pour une surveillance de 24 heures surtout s'il s'agit d'un PNO secondaire. En cas de stabilité, un retour à domicile avec la consigne claire de revenir en cas d'aggravation de la symptomatologie est possible. Dans tous les cas, ces malades sont revus en consultation pour surveillance à court terme avec une radiographie thoracique.

Tout pneumothorax important ou mal toléré doit bénéficier d'un geste pleural évacuateur. L'exsufflation peut être utilisée en première intention en cas de PNO primaire, mais doit être suivie d'un drainage thoracique en cas d'échec. **Le drainage thoracique** reste le geste de référence. Pour les pneumothorax spontanés idiopathiques, un drain de petit diamètre (8-14 Fr) est généralement suffisant. Pour les PNO secondaires, un drain de plus gros calibre est parfois nécessaire pour obtenir une réexpansion pulmonaire correcte.

Ce drainage se fait dans des conditions d'asepsie chirurgicale sous anesthésie locale, au bord supérieur de la côte soit en latéral (ligne médio-axillaire, en regard du mamelon), soit en antérieur (ligne médio-claviculaire, dans le 2e espace intercostal).

Les complications du drainage thoracique sont multiples : plaies vasculaires ou d'organes (poumon, foie, cœur), malposition du drain (scissure, paroi), surinfection (pariétale, pleurale).

Le traitement chirurgical du PNO est réalisé en cas d'échec du drainage, de bullage prolongé ou en prévention d'une récidive. Dans le PNO idiopathique, il associe la résection de bulles et l'abrasion pleurale. En cas de pneumopathie interstitielle diffuse sous-jacente, une biopsie pulmonaire est réalisée. Le tableau 12-II décrit les situations pour lesquelles le traitement chirurgical est indiqué.

Tableau 12-II **Indications chirurgicales dans le pneumothorax spontané.**

– 1re récidive homolatérale ou controlatérale
– Pneumothorax bilatéral synchrone
– Fuite aérienne persistante malgré drainage (plus de 5-7 jours)
– Absence de réexpansion pulmonaire
– 1er épisode en cas de profession à risque (pilotes, scaphandriers, etc.)
– Hémothorax associé

ÉPANCHEMENT PLEURAL LIQUIDIEN

La cavité pleurale est constamment le siège d'échanges liquidiens qui s'opèrent selon les gradients de pression hydrostatique, la perméabilité capillaire, le drainage lymphatique (via les « pores de Wang »), et la pression intrapleurale. Toute perturbation de l'équilibre entre la formation et la résorption aboutit à une accumulation de liquide pleural.

TABLEAU CLINIQUE

L'examen clinique va chercher à affirmer le diagnostic d'épanchement pleural et à identifier son étiologie. La symptomatologie fonctionnelle est dominée par une dyspnée, une toux sèche et une douleur thoracique. L'examen clinique va retrouver le trépied pleurétique : une matité, une diminution du murmure vésiculaire à l'auscultation et de la transmission des vibrations vocales. L'examen clinique général doit être systématique, afin d'orienter vers la cause de l'épanchement (signes d'insuffisance cardiaque, signes d'insuffisance hépatique, fièvre, altération de l'état général, etc.).

EXAMENS PARACLINIQUES

Radiographie thoracique

L'épanchement pleural est visible généralement à partir de 200 ml. Il apparaît sous la forme d'une opacité homogène à ligne bordante pleurale. En cas d'épanchement pleural libre et selon son importance, il peut être responsable d'un simple comblement d'un cul-de sac-pleural, d'une opacité délimitant la ligne de Damoiseau radiologique (Figure 12-2) jusqu'à observer un hémithorax blanc parfois compressif. Un cloisonnement de l'épanchement se traduit par une opacité d'allure pleurale sans ligne de Damoiseau (Figure 12-3). Des épanchements suspendus peuvent également se voir, posant le problème d'un diagnostic différentiel avec une origine pulmonaire. Chez un patient alité, l'apparition d'un épanchement se traduit par une opacité diffuse de l'ensemble de l'hémithorax.

Examen tomodensitométrique thoracique

Pour une interprétation correcte, il doit être de préférence injecté, afin de caractériser les lésions pleurales et parenchymateuses. Il apporte

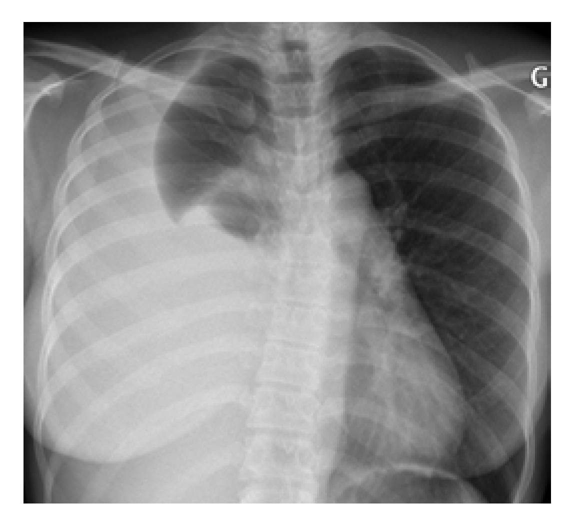


Figure 12-2 **Radiographie de thorax : épanchement pleural droit libre.**



Figure 12-3 **Radiographie de thorax : épanchement pleural droit cloisonné.**

des informations sur l'étiologie (cancer pulmonaire, embolie pulmonaire…), et pour la prise en charge thérapeutique permettant d'aider à un geste pleural évacuateur (pleurésie cloisonnée…).

Échographie pleurale

L'échographie permet le diagnostic d'épanchement liquidien, et un repérage en vue d'une ponction, d'une biopsie pleurale ou d'un drainage.

Ponction pleurale diagnostique

Elle se faisait à l'aveugle au niveau des 7e et 8e espaces intercostaux, au bord supérieur de la côte, en pleine zone de matité, en dedans de la pointe de l'omoplate, le malade étant en position assise, les omoplates écartées. Il est possible de réaliser les ponctions pleurales diagnostiques sous écho-guidage. Les examens à réaliser sur le prélèvement pleural sont résumés dans le tableau 12-III. La ponction apporte des renseignements sur l'étiologie par l'aspect macroscopique de l'épanchement qui peut être du sang en cas d'hémothorax, du pus franc en cas de pleurésie purulente, lactescent en cas de chylothorax, citrin ou séro-hémorragique en cas de pathologie néoplasique. Son analyse, particulièrement dans les épanchements clairs, permet une distinction entre transsudats et exsudats selon les critères de

Tableau 12-III **Examens à réaliser sur le liquide pleural obtenu par ponction à visée diagnostique.**

Examen	
Biochimique	Protéines LDH Glucose
Cytologique	Examen microscopique
Bactériologique	Recherche de germes banals ou de BK (en cas d'infection pleurale, le prélèvement de liquide pleural sur des flacons d'hémocultures augmente la possibilité d'identifier les germes banals)
pH	pH < 2 – infection pleurale
Triglycérides, cholestérol et chylomicrons	Pour le diagnostic de chylothorax : – triglycérides ≥ 1,24 mmol/L (110 mg/dL) – cholestérol < 5,18 mmol/L (200 mg/dL) – chylomicrons présents
Amylase	En cas de suspicion de pancréatite
Hématocrite	En cas de suspicion d'hémothorax

Light (Tableau 12-IV). Dans les transsudats, le mécanisme est une modification des gradients de pression, alors que dans les exsudats, une augmentation de la perméabilité capillaire est en cause. Le tableau 12-V résume les causes les plus fréquentes, corrélées au mécanisme physiopathologique.

Les complications possibles de la ponction pleurale diagnostique sont le pneumothorax, l'hémothorax et le risque d'infection de la cavité pleurale. Une radiographie thoracique après ponction doit être réalisée. La biopsie pleurale à l'aveugle est indiquée en cas de suspicion de tuberculose (*voir* ci-dessous).

Tableau 12-IV **Critères de Light.**

Le liquide pleural est un exsudat si au moins un des critères suivants est rempli : – le rapport entre la concentration de protéines du liquide pleural et de protéines plasmatiques est > 0,5 ; – le rapport entre la concentration de LDH du liquide pleural et de LDH plasmatique est > 0,6 ; – le taux de LDH du liquide pleural est supérieur à 2/3 de la limite normale supérieure du taux de LDH plasmatique du laboratoire concerné.

Tableau 12-V **Principales etiologies des pleurésies.**

Causes de transsudat – Insuffisance cardiaque, obstruction cave supérieure – Syndrome néphrotique, glomérulonéphrite, urinothorax – Atélectasie – Cirrhose, dialyse péritonéale – Embolie pulmonaire, sarcoïdose, myxœdème
Causes d'exsudat – Cancer : carcinome métastatique, lymphome, mésothéliome malin – Maladies de système : polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjörgen, sarcoïdose, syndrome de Churg et Strauss, vascularites associées aux ANCA, fièvre méditerranéenne familiale – Infections : pleurésies parapneumoniques, bactériennes, tuberculose, fongiques, germes atypiques, parasitaires, actinomycoses, « paravirales » – Maladies digestives : pancréatite aiguë, abcès sous-phrénique, abcès intrahépatique, splénique, perforation œsophagienne, sclérose de varices œsophagiennes, hernie diaphragmatique – Médicaments : voir liste sur www.pneumotox.com – Embolie pulmonaire – Hémothorax – Chylothorax – Autres : pleurésie bénigne asbestosique, syndrome de Meigs, péricardite, syndrome d'hyperstimulation ovarienne, amyloïdose, radiothérapie, poumon trappé

PLEURÉSIE TUBERCULEUSE

Devenue plus rare, elle peut intervenir à différents stades du cycle de la tuberculose : dissémination hématogène, lymphatique ou de contiguïté d'une atteinte pulmonaire parenchymateuse. Les signes sont souvent torpides et la triade toux sèche, point de côté et fièvre n'est pas toujours présente. Il faut donc penser à ce diagnostic chez un sujet à risque (contage, provenance d'un pays d'endémie) présentant une altération de l'état général avec perte de poids. La ponction pleurale permet de retrouver un épanchement exsudatif lymphocytaire et un pourcentage de lymphocytes supérieur à 80 % est très évocateur de cette pathologie (en dehors d'une atteinte lymphomateuse spécifique). Le dosage de l'adénosine désaminase pleurale a un intérêt surtout dans les zones à forte prévalence de la maladie. C'est en fait la biopsie pleurale à l'aveugle qui reste le meilleur test en retrouvant un granulome associé ou non à une nécrose. Les diagnostics différentiels de granulome pleural restent exceptionnels (sarcoïdose, polyarthrite rhumatoïde, affections fongiques, etc.) et la spécificité est donc très bonne. Ce n'est qu'en cas de négativité de cet examen qu'une thoracoscopie sera proposée. Si l'examen mycobactériologique direct est exceptionnellement positif et la culture du liquide pleural ou de la biopsie permet rarement d'isoler le bacille, il faut systématiquement isoler les patients porteurs d'un épanchement pleural car la découverte d'une tuberculose parenchymateuse concomitante est fréquente.

Le traitement antituberculeux suit les recommandations habituelles (*voir* Chapitre 11). Il faut savoir être patient quant à l'évolution de l'épanchement pleural qui évolue la plupart du temps sans séquelles après plusieurs mois de traitement et de kinésithérapie. La corticothérapie auparavant préconisée n'a jamais montré de bénéfice clair.

PLEURÉSIE PURULENTE

La physiopathologie de l'infection pleurale comprend 3 phases se succédant rapidement. La phase exsudative (aiguë) est caractérisée par l'apparition d'un épanchement pleural exsudatif non cloisonné. La phase fibrino-purulente (de transition) correspond à

l'apparition de dépôts de fibrine cloisonnant l'épanchement, et d'un épanchement d'aspect purulent. La phase d'organisation (chronique) apparaît suite à la prolifération des fibroblastes qui organisent une pachypleurite autour du poumon et qui le limitera dans sa réexpansion.

Les causes sont multiples (abcès sous-phrénique, bactériémie, perforation œsophagienne, iatrogène…), mais la principale cause est l'infection d'un épanchement parapneumonique. À la ponction pleurale, outre la présence de germes, un pH inférieur à 7,2 et une glycopleurie abaissée (< 2,2 mmol/l) sont des arguments pour conclure à un épanchement parapneumonique infecté.

EXAMENS PARACLINIQUES

La radiographie thoracique standard de face et de profil peut permettre d'affirmer si la collection pleurale est libre ou cloisonnée. Le plus souvent, dans la phase fibrino-purulente, on a besoin de réaliser un examen TDM thoracique afin de mieux mettre en évidence les cloisons, l'épaississement pleural, ainsi que l'état du parenchyme sous-jacent (Figure 12-4). L'échographie thoracique montre facilement les cloisons et peut également être utilisée pour le repérage de la ponction pleurale exploratrice ou de la mise en place d'un drain.

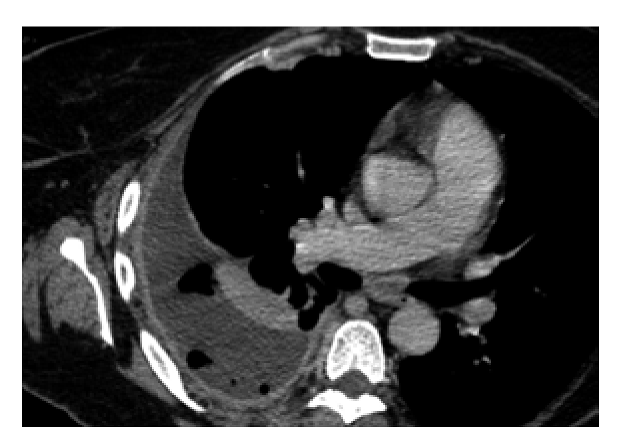


Figure 12-4 **Pleurésie purulente droite au début de la phase chronique (épaississement pleural).**

CONDUITE THÉRAPEUTIQUE

Un geste pleural évacuateur par drainage thoracique constitue la base de la prise en charge thérapeutique. Plus sa réalisation est précoce, plus il permet l'évacuation complète de l'épanchement et une réexpansion pulmonaire correcte. Dès la phase fibrino-purulente, le cloisonnement le rend parfois inefficace. Deux alternatives sont possibles : soit la fibrinolyse intrapleurale, soit le débridement de l'épanchement sous vidéo-thoracoscopie.

En phase d'organisation plus tardive, une chirurgie plus lourde par thoracotomie, compte tenu de l'apparition d'une pachypleurite, sera discutée, selon le contrôle du sepsis et l'importance de l'épanchement pleural résiduel.

Le traitement médical associé par antibiothérapie adaptée et prolongée est également fondamental.

POUR EN SAVOIR PLUS

DAVIES HE, DAVIES RJ, DAVIES CW. Management of pleural infection in adults : British thoracic society pleural disease guideline 2010. Thorax, 2010, *65* (Suppl. 2) : ii41-53.

HOOPER C, LEE YC, MASKELL N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults : British thoracic society pleural disease guideline 2010. Thorax, 2010, *65* (Suppl. 2) : ii4-17.

KENNEDY L, SAHN SA. Talc pleurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. Chest, 1994, *106* : 1215-1222.

LIGHT RW, MACGREGOR MI, LUCHSINGER PC, BALL WC Jr. Pleural effusions : the diagnostic separation of transudates and exudates. Ann Intern Med, 1972, *77* : 507-513.

MACDUFF A, ARNOLD A, HARVEY J. Management of spontaneous pneumothorax : British thoracic society pleural disease guideline 2010. Thorax, 2010, *65* (Suppl. 2) : ii18-31.

MACLOUD TC, FLOWER CD. Imaging the pleura : sonography, CT, and MR imaging. Am J Roentgenol, 1991, *156* : 1145-1153.

MARTINOD E, FAGNIEZ PL, YAHCHOUCHY E. Urgences thoraciques. *In :* FAGNIEZ PL, YAHCHOUCHY E. Urgences chirurgicales. Paris, Masson, Abrégés,1998 : 71-83.

Chapitre 13

Pathologies interstitielles diffuses

DIAGNOSTIC DES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES CHRONIQUES

T. Gille et D. Valeyre

DÉFINITION ET CLASSIFICATION

Les pneumopathies interstitielles diffuses chroniques (PIDC) regroupent plus de 200 affections, réalisant à quelques exceptions près un tableau clinique, radiologique et fonctionnel typique. Elles sont définies par l'infiltration de la charpente conjonctive du poumon et touchent le plus souvent les espaces alvéolaires. Elles peuvent également concerner les voies aériennes et/ou les vaisseaux pulmonaires. L'infiltrat est constitué de cellules inflammatoires, et de lésions de fibrose avec ou sans distorsion de l'architecture des zones d'échanges gazeux alvéolo-capillaires. Dans de rares cas, l'infiltration est de nature différente (cellules cancéreuses, dépôts amyloïdes…).

Les PIDC sont classées en 4 groupes (Figure 13-1). Le groupe des pneumopathies interstitielles idiopathiques (PII) comprend 7 entités distinctes, chaque entité correspondant à un *pattern* histologique prédominant correspondant (Tableau 13-I).

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les PIDC représentent environ 15 % des maladies broncho-pulmonaires chroniques. Leur incidence pourrait être de 30/100 000 habitants par an, pour une prévalence de 60-80/100 000 habitants.

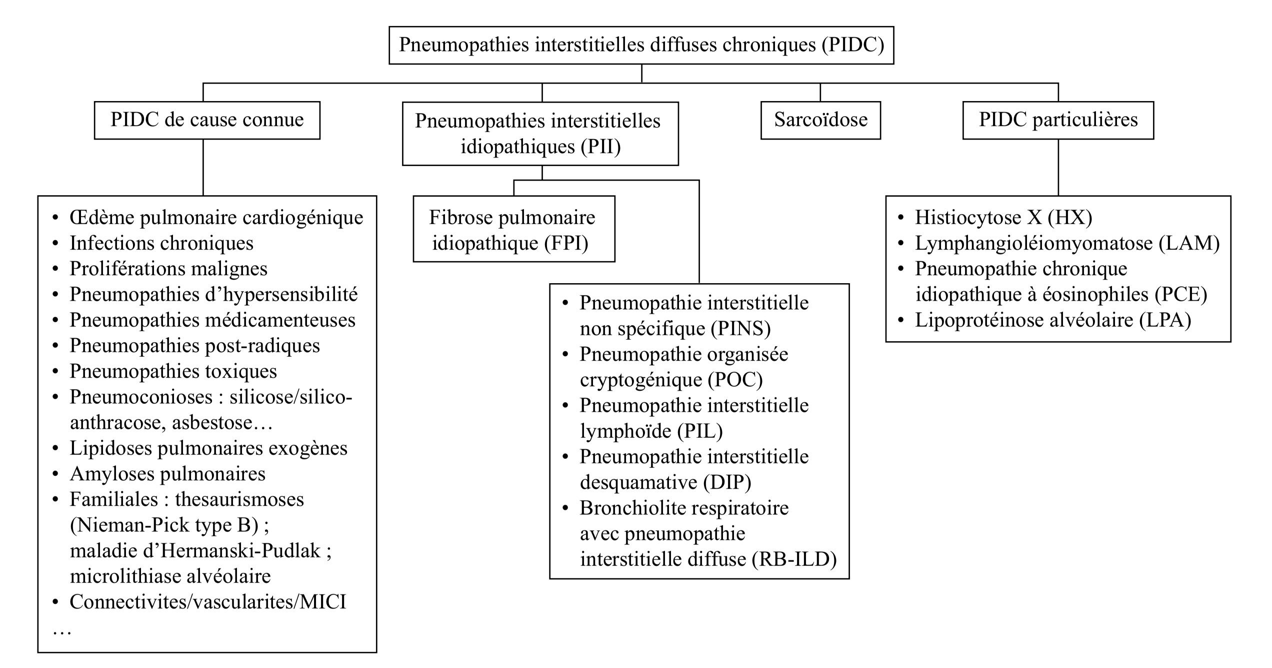


Figure 13-1 **Liste des principales pneumopathies infiltrantes diffuses chroniques.**
D'après le consensus pluridisciplinaire American thoracic society/European respiratory society.
IVG : insuffisance ventriculaire gauche ; MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Tableau 13-I **Correspondances entre les pneumopathies interstitielles idiopathiques (PII) et le *pattern* histologique.**

Entités cliniques	***Patterns* histologiques***
Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)	Pneumopathie infiltrante commune (PIC)
Pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS)	Pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS)
Pneumopathie organisée cryptogénique (POC)	Pneumopathie organisée (PO)
Pneumopathie interstitielle lymphoïde (PIL)	Pneumopathie interstitielle lymphoïde (PIL)
Pneumopathie interstitielle desquamative (DIP)	Pneumopathie interstitielle desquamative (DIP)
Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle diffuse (RB-ILD)	Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle diffuse
Pneumopathie interstitielle aiguë (PIA)**	Dommage alvéolaire diffus (DAD)

* Les *patterns* histologiques ne sont pas spécifiques de PII et peuvent s'observer dans les PIDC de cause connue.

** Notons que la pneumopathie interstitielle aiguë (PIA) n'est par définition pas une PID chronique, contrairement aux 6 autres entités.

La sarcoïdose et la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) sont les plus fréquentes, représentant à elles deux la moitié des PIDC. Viennent ensuite, par ordre de fréquence, les PIDC secondaires aux connectivites/vascularites et les pneumopathies d'hypersensibilité (PHS). Toutefois, la fréquence relative des différentes PIDC varie très nettement en fonction du sexe, de l'âge (un des éléments diagnostiques les plus discriminants), de l'ethnie, des habitudes tabagiques, des expositions professionnelles et environnementales. Ces critères permettent de définir une probabilité diagnostique a priori (Tableau 13-II).

DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic repose, dans 90 % des cas, sur la mise en évidence d'opacités pulmonaires diffuses sur la radiographie thoracique et un profil fonctionnel respiratoire typique avec un syndrome restrictif et/ou une baisse de la TLCO et un recul clinique d'au moins 3 mois ou une latence clinique. Dans les autres cas, le diagnostic repose sur la tomodensitométrie, l'exploration cardio-respiratoire à l'exercice

Tableau 13-II **Apport des données épidémiologiques pour le calcul d'une probabilité diagnostique a priori.**

<table>
<tr><td>Sexe</td><td>– Sarcoïdose : plus fréquente chez les femmes
– FPI : plus fréquente chez les hommes</td><td rowspan="2">LAM : femmes en période d'activité génitale uniquement</td></tr>
<tr><td>Âge</td><td>– Sarcoïdose et HX : généralement avant 50 ans
– FPI, lymphangite carcinomateuse et pneumoconioses : très rares avant 50 ans</td></tr>
<tr><td>Ethnie</td><td colspan="2">– Sarcoïdose : incidence élevée chez les patients Africains ou Antillais
– HX : très rare dans ces populations</td></tr>
<tr><td>Tabagisme</td><td colspan="2">– FPI : incidence augmentée chez les fumeurs
– HX, DIP, RB-ILD : consommation importante quasi constante (> 20 cigarettes/jour)
– Sarcoïdose, PHS : consommation rarement importante dans ce contexte (absente ou passée en cas de PHS)</td></tr>
<tr><td>Expositions</td><td colspan="2">– Pneumoconioses : devenues marginales dans les pays développés, observables chez le toxicomane (cocaïne)
– PHS : agents organiques inhalés responsables</td></tr>
</table>

FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; LAM : lymphangioléiomyomatose ; HX : histiocytose X ; DIP : pneumopathie interstitielle desquamative ; RB-ILD : bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle diffuse ; PHS : pneumopathie d'hypersensibilité.

et la numération formule cytologique du liquide de lavage broncho-alvéolaire. La découverte est rarement faite lors de l'examen pathologique d'un prélèvement chirurgical pour exérèse tumorale.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Le diagnostic étiologique d'une PIDC est un processus difficile, nécessitant l'intégration d'un ensemble d'éléments anamnestiques, cliniques, radiologiques, biologiques et parfois pathologiques. L'analyse rigoureuse des informations cliniques et radiologiques permet à elle seule de suspecter avec une forte probabilité le bon diagnostic dans plus de 80 % des cas, de réduire la gamme des diagnostics possibles pour les autres cas et d'orienter au mieux les explorations complémentaires. La recherche d'une éventuelle cause est primordiale.

Clinique

Terrain

L'importance du sexe, de l'âge et de l'ethnie a déjà été soulignée. Des antécédents d'immunodépression, de néoplasie ou de cardiopathie peuvent constituer des « pistes étiologiques ». Il existe de rares PIDC génétiques : formes familiales de sarcoïdose, de PII, lymphangioléiomyomatose (LAM) dans le cadre d'une sclérose tubéreuse de Bourneville, syndrome d'Hermansky-Pudlak, phospholipidose de Niemann-Pick…

Anamnèse

Le motif de consultation classique est une dyspnée d'effort chronique, d'intensité progressivement croissante et/ou une toux sèche persistante. Certaines PIDC peuvent parfois donner ou simuler un asthme : sarcoïdose, histiocytose X (HX), LAM, PIDC d'une maladie de Churg et Strauss, pneumopathie chronique à éosinophiles (PCE, ou maladie de Carrington). Il faut quantifier une éventuelle intoxication tabagique, rechercher une exposition professionnelle (amiante, silice…) ou environnementale (oiseaux, foins, moisissures…), et dresser la liste des médicaments potentiellement pneumotoxiques pris par le patient avant le début des symptômes (www.pneumotox.com).

Examen physique

L'auscultation retrouve typiquement des râles crépitants « velcro ». La présence d'un hippocratisme digital est très évocatrice de FPI mais peut se voir dans d'autres PIDC, en particulier à un stade avancé (asbestose, polyarthrite rhumatoïde, PINS fibrosante, DIP). Cependant, l'examen pulmonaire peut être normal (sarcoïdose, histiocytose X, LAM, silicose).

Point crucial : il faut rechercher des signes extrapulmonaires de connectivite/vascularite, différenciée ou indifférenciée (Tableau 13-III), de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), ou de sarcoïdose (*voir* dans ce chapitre le paragraphe sur la sarcoïdose).

Biologie

Les examens biologiques de « routine » sont généralement sans particularité au cours des PII. Une éosinophilie sanguine doit être recherchée. Des anomalies de la fonction rénale, du bilan hépatique ou des enzymes musculaires doivent faire suspecter une atteinte extrapulmonaire de granulomatose ou de connectivite/vascularite (*voir* Tableau 13-III). Le dosage sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et la calcémie peuvent être élevés dans les granulomatoses.

Tableau 13-III **Anomalies cliniques et biologiques évocatrices d'une connectivite/vascularite (différenciée ou indifférenciée).**

Clinique	Biologie
• Arthralgies, arthrites, synovites, dérouillage matinal • Myalgies, crampes, faiblesse musculaire • Neuropathie sensitive et/ou motrice • Syndrome de Raynaud • Calcifications sous-cutanées • Mégacapillaires, « signe de la manucure », « mains de mécanicien » • Atrophie cutanée, rash ou éruption cutanée, photosensibilité, purpura, télangiectasies • Œdème palpébral, érythème de la face • Uvéite, épisclérite • Alopécie • Aphtes • Xérostomie, xérophtalmie (syndrome sec) • Reflux gastro-œsophagien, dysphagie • Épanchement des séreuses • Fièvre au long cours • Asthénie, amaigrissement	• Syndrome inflammatoire • Cytopénies, hyperéosinophilie • Insuffisance rénale, cytolyse, myolyse • Élévation du facteur rhumatoïde • Présence d'auto-anticorps : – facteurs antinucléaires (anti-DNA natifs, anti-Sm, antinucléosome, anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB, anticentromère, anti-Scl 70) – antisynthétases (anti-JO1, anti-PL7, anti-PL12, anti-OJ, anti-EJ) – anti-PMScl, anti-SRP, anti-Mi2, anti-Ku – ANCA – anti-CCP

Une électrophorèse des protéines plasmatiques doit être pratiquée pour repérer un déficit immunitaire ou un pic monoclonal, ainsi qu'une sérologie VIH et un bilan d'auto-immunité. Devant un contexte évocateur, la positivité d'une sérologie de pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) est un élément diagnostique important.

Imagerie

Radiographie thoracique

Elle montre des opacités interstitielles bilatérales diffuses dans 90 % des cas. Elle est rarement suffisante pour affirmer avec certitude le diagnostic étiologique (25 % des cas). La récupération de clichés antérieurs est essentielle pour préciser l'ancienneté de la maladie.

Tomodensitométrie)

Elle est beaucoup plus sensible et spécifique que la radiographie. L'interprétation diagnostique doit prendre en compte les signes élémentaires, leur distribution dans le parenchyme et l'identification de *patterns*, équivalents en radiologie des syndromes (Tableaux 13-IV et 13-V).

Tableau 13-IV **Tomodensitométrie thoracique : principales étiologies de pneumopathie interstitielle diffuse chronique en fonction des lésions élémentaires, de leur topographie et des lésions associées.**

Lésions nodulaires[1]	
Micronodules	**Bronchiolaires :** bronchiolite de connectivite (Sjögren, PR), PHS, RB-ILD, PIL
	Artériolaires : œdème pulmonaire (IVG ou MVO), HIA, vascularite, HTAP
	Lymphatiques : sarcoïdose, lymphangite carcinomateuse
	Hématogènes (miliaire) : infection (tuberculose, virus…), métastases
Nodules	**Alvéolaires :** infection[2], métastases[2], maladie de Wegener[2], PO
	Interstitiels : métastases[2], sarcoïdose, silicose, nodules rhumatoïdes[2], sarcome de Kaposi, HX[2], amylose[2]
Hyperdensités étendues	
Condensations alvéolaires	IVG, infection, tumeur pulmonaire (néoplasie/lymphome/bénigne), sarcoïdose, PIDC de connectivite/vascularite, PIDC médicamenteuse, PO, HIA, PCE, LPA, lipidose exogène
Verre dépoli	Œdème pulmonaire (IVG ou MVO), infection, adénocarcinome pulmonaire lépidique[3], PIDC de connectivite/vascularite, PIDC médicamenteuse, HIA, sarcoïdose[4], bérylliose[4], PHS[5], PINS, PO, DIP, PIL, LPA[3], lipidose pulmonaire (exogène ou endogène)
Opacités linéaires	
Opacités linéaires hilo-périphériques	Sarcoïdose, PINS
Épaississements septaux	**Réguliers :** œdème pulmonaire (IVG ou MVO), LPA, thésaurismoses pulmonaires
	Distordus : sarcoïdose, lymphangite carcinomateuse, PINS, PIL
	Nodulaires : sarcoïdose, lymphangite carcinomateuse, sarcome de Kaposi
Réticulations intralobulaires	PINS, FPI, PIDC de connectivite/vascularite, asbestose, PHS

Tableau 13-IV *(suite)*

Kystes et cavités[6]	
Kystes multiples	HX[7], LAM[7], pneumocystose, PIL, PHS, DIP, syndrome de Birt-Hogg-Dubé, amylose, maladie des dépôts de chaînes légères
Rayon de miel	FPI, pneumopathie interstitielle commune de connectivite/vascularite (PR, sclérodermie, Sjögren, polymyosite), asbestose, sarcoïdose, PHS
Lésions associées	
Épaississement péri-bronchovasculaire	IVG, lymphangite carcinomateuse, sarcoïdose, PIL
Adénomégalies thoraciques	sarcoïdose, prolifération (néoplasie/lymphome), infection, silicose[8], amylose
Épanchement pleural	œdème pulmonaire (IVG ou MVO), néoplasie, infection, PR, asbestose[9], amylose
Pneumothorax[10]	HX, LAM, silicose

Dans ce tableau, le terme « pneumopathie organisée » fait référence à la pneumopathie organisée cryptogénique (POC) ou à une pneumopathie organisée secondaire.

[1] Les lésions nodulaires comprennent également les masses de fibroses (présentes notamment dans la sarcoïdose ou la silicose).
[2] Au cours de ces pathologies, les nodules pulmonaires peuvent êtres troués.
[3] Le verre dépoli peut prendre un aspect de « *crazy paving* » au cours des adénocarcinomes lépidiques (« bronchiolo-alvéolaires ») et des LPA.
[4] Un verre dépoli prédominant est rare dans la sarcoïdose, devant faire rechercher une bérylliose. S'il est prédominant, il n'est en général pas isolé (associé à des micronodules lymphatiques et/ou à des adénomégalies thoraciques).
[5] Le verre dépoli peut être « *patchy* » au cours des PHS, avec des lobules clairs en son sein.
[6] Les lésions cavitaires comprennent également l'emphysème (présent notamment dans le syndrome fibrose-emphysème, la silicose, certaines PHS d'évolution chronique), ainsi que les bronchectasies par traction (visibles en cas de fibrose évoluée, quelle que soit son étiologie).
[7] Les kystes au cours d'une HX sont irréguliers et confluents, au contraire ils sont fins et réguliers au cours d'une LAM.
[8] Les adénomégalies sont typiquement calcifiées « en coquille d'œuf » au cours d'une silicose.
[9] Des épaississements et/ou calcifications de la plèvre peuvent également co-exister avec une asbestose.
[10] Une fibrose évoluée, quelle que soit son étiologie, peut également se compliquer de pneumothorax.
PR : polyarthrite rhumatoïde ; PHS : pneumopathie d'hypersensibilité ; RB-ILD : Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle diffuse ; PIL : pneumopathie interstitielle lymphoïde ; IVG : insuffisance ventriculaire gauche ; MVO : maladie veino-occlusive ; HIA : hémorragie intra-alvéolaire ; PO : pneumopathie organisée ; HX : histiocytose X ; PCE : pneumopathie chronique à éosinophiles ; LPA : lipoprotéinose alvéolaire ; PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique ; DIP : pneumopathie interstitielle desquamative ; FPI : fibrose pulmonaire idiopathique.

Tableau 13-V **Principales étiologies de pneumopathie interstitielle diffuse chronique en fonction de la topographie des lésions pulmonaires tomodensitométriques.**

Axe cranio-caudal	**Prédominance supérieure :** granulomatoses, silicose, PHS, HX, PCE, nodules rhumatoïdes
	Prédominance inférieure : FPI, PINS, asbestoses, métastases, IVG, lipidose exogène
	Culs-de-sac pleuraux épargnés : HX
Axe antéro-postérieur	**Prédominance postérieure :** IVG (coupes en décubitus), silicose, lipidose exogène
	Prédominance antérieure : infection, IVG (coupes en procubitus)
Axe centro-périphérique	**Prédominance centrale :** IVG, HIA
	Prédominance périphérique : FPI, PINS, PO, PCE, nodules rhumatoïdes
	Espace sous-pleural immédiat épargné : PINS, IVG, HIA
Cas particuliers	**Champ d'irradiation :** pneumopathie post-radique **Lésions fugaces ou migratrices :** IVG, PO, PCE, HIA, lymphome pulmonaire de bas grade **Verre dépoli bilatéral asymétrique :** adénocarcinome lépidique

Dans ce tableau, le terme « pneumopathie organisée » fait référence à la pneumopathie organisée cryptogénique (POC) ou secondaire.

PHS : pneumopathie d'hypersensibilité ; HX : histiocytose X ; PCE : pneumopathie chronique à éosinophiles ; FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique ; IVG : insuffisance ventriculaire gauche ; HIA : hémorragie intra-alvéolaire ; PO : pneumopathie organisée.

Explorations fonctionnelles respiratoires

Elles permettent d'estimer le retentissement de la PIDC, de suivre son évolution et d'évaluer la réponse aux traitements. Elles montrent typiquement un trouble ventilatoire restrictif, une altération du transfert du CO et une hypoxémie d'effort (Tableau 13-VI).

Fibroscopie bronchique

Elle a plusieurs intérêts : contrôler l'aspect endobronchique (sténose tumorale ou due à une sarcoïdose, aspect de lymphangite carcinomateuse, granulations évocatrices de sarcoïdose…), réaliser des biopsies bronchiques ou transbronchiques, un lavage broncho-alvéolaire (LBA)

Tableau 13-VI **Constatations fonctionnelles au cours des PIDC.**

Volumes pulmonaires	Généralement diminués = TVR Rarement : distension thoracique (HX, LAM, certaines PHS chroniques)
Débits des voies aériennes	Généralement normaux en l'absence d'intoxication tabagique Un TVO prédominant ou isolé doit faire évoquer : sarcoïdose, silicose, HX, LAM, PCE, RB-ILD, PHS chronique
Capacités de transfert (TLCO, KCO)*	Généralement diminuées (toujours diminuées dans la PHS)
Hématose#	Hypoxémie d'effort fréquente PaO_2 généralement normale au repos, sauf diminution très sévère de la TLCO Capnie généralement normale

* Un rapport TLCO/CV (capacité vitale) inférieur à 0,5 ou un rapport TLNO/TLCO augmenté en double diffusion doivent faire suspecter une hypertension pulmonaire associée.
L'hypoxémie est d'autant plus sévère lorsque les lésions prédominent aux bases (par exemple, fibrose pulmonaire idiopathique).
TVR : trouble ventilatoire restrictif ; HX : histiocytose X ; LAM : lymphangioléiomyomatose ; PHS : pneumopathie d'hypersensibilité ; TVO : trouble ventilatoire obstructif ; PCE : pneumopathie chronique à éosinophiles ; RB-ILD : bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle diffuse ; TLCO : transfert libre du monoxyde de carbone ; KCO : coefficient de transfert du monoxyde de carbone (TLCO/volume alvéolaire d'échange) ; PaO_2 : pression partielle en oxygène dans le sang artériel.

permettant parfois un diagnostic définitif (Tableaux 13-VII à 13-IX). Elle permet aussi la réalisation de cyto-aspirations ganglionnaires médastinales ou hilaires écho-guidées avec idéalement une évaluation cytologique ex temporane sur le lieu même de l'endoscopie. Cette exploration est extrêmement rentable en cas de sarcoïdose avec adénopathies intrathoraciques. Elle peut être réalisée en cas d'échec d'une endoscopie traditionnelle et pourrait être, peut-être, à réaliser en première intention en cas de suspicion de sarcoïdose avec adénopathies, les biopsies traditionnelles étant réservées à un résultat négatif et donc réalisables durant le même acte endoscopique.

Autres prélèvements histologiques

Médiastinoscopie

Elle a considérablement reculé dans ses indications de 90 % depuis la réalisation des cyto-aspiration ganglionnaires perendoscopiques.

Tableau 13-VII **Choix du type de prélèvement histologique à réaliser en fonction du diagnostic suspecté.**

Type de prélèvement	Apport diagnostique
Biopsies bronchiques	Sarcoïdose Lymphangite carcinomateuse
Biopsies transbronchiques*	Sarcoïdose# Lymphangite carcinomateuse Pneumopathie organisée (PO) Pneumopathie chronique à éosinophiles (PCE) Lipoprotéinose alvéolaire (LPA) Lipidose pulmonaire (exogène ou endogène)

Dans ce tableau, le terme « pneumopathie organisée » fait référence à la pneumopathie organisée cryptogénique (POC) ou secondaire.
* Les biopsies transbronchiques sont contre-indiquées en cas de risque hémorragique important, d'insuffisance respiratoire sévère, de fibrose pulmonaire évoluée, de PIDC kystique et d'hypertension artérielle pulmonaire.
La sensibilité des biopsies transbronchiques dans la sarcoïdose est proche de 100 %.

Tableau 13-VIII **Investigations réalisables sur le liquide de lavage broncho-alvéolaire.**

Recherches cytologiques
Numération formule cytologique
Compte en mastocytes
Score de Golde (compte en sidérophages)
Colorations spéciales (PAS pour la lipoprotéinose alvéolaire, oil red « O » pour les lipidoses)
Compte en sous-populations lymphcytaires T
Recherche d'une population lymphocytaire B monoclonale
Compte en cellules de Langherans CD1a+ (apport diagnostique discuté dans l'histiocytose X)
Recherche de cellules tumorales
Test de transformation lymphoblastique (bérylliose)
Recherches microbiologiques
Bactéries, mycobactéries
Levures, parasites, protozoaires
Virus
Recherches ultrastructurales
Recherche de cellules de Langherans
Recherche de matériel anormal intracellulaire (lipidose congénitale ou exogène) ou extracellulaire (lipoprotéinose alvéolaire)
Recherches minéralogiques
Concentration en corps asbestosiques et corps ferrugineux
Recherche de particules biréfringentes en lumière polarisée (pneumoconioses)
Recherches biochimiques

PAS : acide périodique de Schiff.

Tableau 13-IX **Classification des PIDC selon le profil cytologique du lavage broncho-alvéolaire.**

Compte des cellules > 1 000 000/ml	PHS, DIP
Alvéolite macrophagique	HX, RB-ILD, DIP, FPI, pneumoconioses
Alvéolite lymphocytaire	Sarcoïdose*, PHS, PIDC médicamenteuse, PIDC de connectivite/vascularite, PIDC de MICI, PINS, silicose, lymphome, PIL, infection (tuberculose, virus…), lipidose pulmonaire exogène
Alvéolite à polynucléaires neutrophiles	FPI, PINS, PO, asbestose, PHS (à la phase aiguë), PIDC de connectivite/vascularite, PIDC médicamenteuse
Alvéolite à polynucléaires éosinophiles	PCE#, PIDC médicamenteuse#, PIDC de connectivite/vascularite#, FPI, HX, infection (notamment chez le patient VIH+)
Alvéolite panachée	PO, PINS, infection (notamment tuberculose), lipidose pulmonaire
Présence de sidérophages	HIA (IVG, MVO, connectivite/vascularite, toxique, infection, etc.)
Présence de macrophages spumeux	PIDC médicamenteuse (notamment amiodarone), PHS, lipidose pulmonaire
Présence de mastocytes	PHS

Dans ce tableau, le terme « pneumopathie organisée » fait référence à la pneumopathie organisée cryptogénique (POC) ou secondaire.

* Un rapport CD4/CD8 supérieur à 4,5 est très évocateur de sarcoïdose.
Au cours d'une PCE, d'une PIDC médicamenteuse ou de connectivite/vascularite, l'éosinophilie dans le LBA peut s'avérer extrêmement importante.
PHS : pneumopathie d'hypersensibilité ; DIP : pneumopathie interstitielle desquamative ; HX : histiocytose X ; RB-ILD : bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle diffuse ; FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique ; PIL : pneumopathie interstitielle lymphoïde ; PO : pneumopathie organisée ; PCE : pneumopathie chronique à éosinophiles ; HIA : hémorragie intra-alvéolaire ; IVG : insuffisance ventriculaire gauche ; MVO : maladie veino-occlusive.

Biopsie d'organes extrathoraciques

Lorsque la PIDC s'intègre dans une granulomatose diffuse, une maladie systémique ou proliférative, l'abord histologique extra-thoracique peut apporter le diagnostic final (Tableau 13-X).

Tableau 13-X **Cibles potentielles pour l'obtention d'une histologie en cas de suspicion d'atteinte extrathoracique associée au cours d'une PIDC.**

Sarcoïdose	BGSA Ponction-biospie ganglionnaire (ganglion périphérique ou abdominal) Biopsie cutanée Biopsie conjonctivale Biopsie sinusienne PBH PBR Biopsie musculaire (rare)
Tuberculose	Ponction-biopsie ganglionnaire PBH
Néoplasie/ lymphome	Ponction-biospie ganglionnaire PBH Ponction-biopsie surrénalienne Ponction-biopsie osseuse Myélogramme/BOM Ponction-biopsie splénique (rare)
Connectivite/ vascularite	Biopsie cutanée Biopsie musculaire PBH PBR BGSA (maladie de Sjögren)
MICI	Rectosigmoïdoscopie/coloscopie/FOGD ± entéroscopie
Histiocytose X	Biopsie osseuse
Amylose	BGSA Biopsie de la graisse abdominale, de la graisse rectale Biopsie cutanée PBH PBR

BGSA : biopsie des glandes salivaires accessoires, PBH : ponction-biopsie hépatique ; PBR : ponction-biopsie rénale ; BOM : biopsie ostéo-médullaire ; MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; FOGD : fibroscopie œso-gastro-duodénale.

Biopsie pulmonaire chirurgicale

Elle s'avère nécessaire dans moins de 10 % des cas en l'absence de contre-indications, notamment fonctionnelles respiratoires pour spécifier le diagnostic précis des PII et d'autres PIDC lorsqu'un diagnostic n'a pas été obtenu avec les autres explorations et en cas d'enjeu thérapeutique (Figure 13-2). Elle est réalisée par vidéo-thoracoscopie et doit comporter au moins deux prélèvements pulmonaires de bonne taille, dans les lobes supérieur et inférieur.

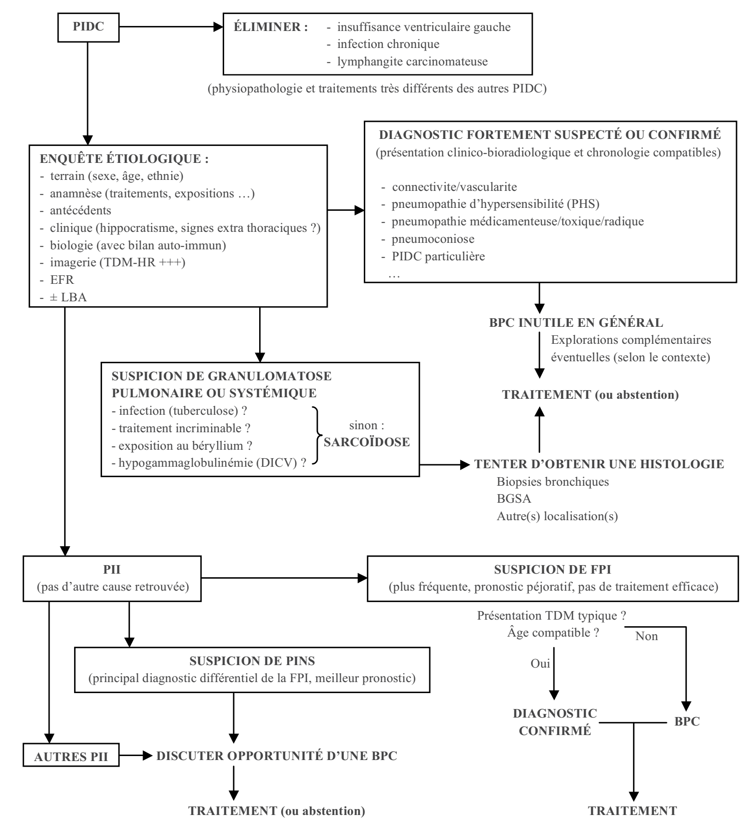


Figure 13-2 **Démarche diagnostique devant une pneumopathie interstitielle diffuse chronique.**

PIDC : pneumopathie infiltrante diffuse chronique ; TDM-HR : tomodensitométrie haute résolution ; EFR : explorations fonctionnelles respiratoires ; LBA : lavage broncho-alvéolaire ; BPC : biopsie pulmonaire chirurgicale ; DICV : déficit immunitaire commun variable ; BGSA : biopsie des glandes salivaires accessoires ; PII : pneumopathie infiltrante idiopathique ; FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique.

Diagnostics étiologiques selon le contexte

Pneumopathies secondaires

– Agent exogène : l'interrogatoire professionnel, environnemental ou médicamenteux doit rechercher une cause potentielle de PIDC. Lorsque cet interrogatoire est positif, il y aura confirmation d'un lien de

cause à effet dans 80 % des cas sur l'historique d'une exposition adéquate avec un risque de PIDC, une présentation clinique et radiologique concordante et l'absence d'un diagnostic alternatif.

– Connectivite/vascularite : dans plus de 90 % la connectivite/vascularite est déjà reconnue ou peut être reconnue à la présentation de la PIDC. Rarement, une PIDC isolée précédera des manifestations systémiques typiques. Le problème pratique le plus fréquent consiste en fait à différencier les PIDC spécifiques des PIDC secondaires à un traitement médicamenteux, une infection opportuniste, une insuffisance cardiaque congestive, voire secondaire à un RGO.

Il est exceptionnel d'avoir recours à une biopsie pulmonaire chirurgicale en cas de pneumopathie secondaire.

Sarcoïdose

Voir plus loin dans ce chapitre la partie consacrée à la sarcoïdose.

Pneumopathies interstitielles particulières

Voir plus loin dans ce chapitre la partie consacrée aux pneumopathies interstitielles particulières.

Pneumopathies interstitielles idiopathiques (*voir* Figure 13-1)

Leur diagnostic, difficile, est porté lors de discussions multidisciplinaires impliquant pneumologues, radiologues et pathologistes experts dans le domaine des PIDC. En cas de FPI et de bronchiolite respiratoire avec une pneumopathie interstitielle, le diagnostic peut être porté dans deux tiers des cas sans recourir à la biopsie pulmonaire. Dans les autres cas, une biopsie pulmonaire est requise pour un diagnostic confirmé si elle est réalisable et utile.

• La pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique est la plus fréquente des « pneumopathies interstitielles idiopathiques » après la fibrose pulmonaire idiopathique dont elle constitue le principal diagnostic différentiel (*voir* Figure 13-1 et Tableau 13-I). Elle se déclare le plus souvent entre 50 et 60 ans. Sa présentation radiologique est variée mais n'est jamais spécifique, la seule constante étant l'absence d'image en rayon de miel prédominant contrairement à la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Son diagnostic nécessite la mise en évidence d'un aspect de « pneumopathie interstitielle non spécifique » histologique par biopsie pulmonaire sous vidéo-thoracoscopie. La biologie met souvent en évidence la présence d'auto-anticorps. Les diagnostics différentiels sont, outre la FPI, les pneumopathies présentant une même présentation radiologique et histopathologique dans un contexte causal défini : médicaments, pneumopathie d'hypersensibilité et connectivites.

• La pneumopathie organisée cryptogénique appartient aux « pneumopathies interstitielles idiopathiques » (*voir* Figure 13-1 et Tableau 13-I). Elle donne un tableau subaigu associant toux, signes généraux avec fièvre et/ou amaigrissement et surtout des images de condensations multiples typiquement migratrices. La biologie montre l'absence d'hyperéosinophilie sanguine et le lavage broncho-alvéolaire montre typiquement une lymphocytose à lymphocytes T CD8+. Le diagnostic pourra être confirmé par la mise en évidence de bourgeons endo-alvéolaires par biopsie pulmonaire transbronchique, transthoracique sous scanner ou par vidéo-thoracoscopie. Le diagnostic nécessite d'éliminer les pneumopathies organisées secondaires dont les étiologies peuvent être multiples : infections; médicaments, radiothérapie (voir chapitre pathologie iatrogène) ; transplantations d'organes ; aspiration digestive ; connectivites ; vascularites ; maladies inflammatoires du tube digestif.

• La pneumopathie interstitielle desquamante s'inscrit dans un contexte de tabagisme actif particulièrement marqué. L'imagerie donne un aspect en verre dépoli diffus associé typiquement à des images de kystes isolés alors qu'il n'y a pas de rayon de miel. Le lavage broncho-pulmonaire est typique d'une exposition tabagique marquée (plus de 1 million de cellules par ml, principalement macrophagiques). Le diagnostic, très fortement suggéré par la conjonction TDM et LBA, est confirmé formellement par biopsie pulmonaire sous vidéo-thoracoscopie.

La classification des PII de 2002 a été confortée lors d'une nouvelle réunion internationale en 2012. D'entité provisoire, la PINS est devenue une entité à part entière. Un nouveau groupe, les PII inclassables, a été individualisé et pourrait rassembler près de 10 % des cas. Un groupe des PII rares a été créé (pneumopathie interstitielle lymphoïde, fibro-élastose pleuro-pulmonaire). Enfin, une classification clinique dépassant les diagnostics étiologiques dite « comportementale », reposant sur l'évolution, allant de la tendance à la résolution à la progression inexorable, a été créée. Elle est particulièrement utile pour organiser le suivi et le traitement en cas de diagnostic incertain.

POUR EN SAVOIR PLUS

AMERICAN THORACIC SOCIETY/EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med, 2002, *166* : 277-304.

BRAUNER M, BEN ROMDHANE H, BRILLET PY, BOUVRY D, DION G, VALEYRE D. Approche diagnostique des pneumopathies diffuses de l'adulte. EMC : Radiologie et imagerie médicale. Paris, Elsevier-Masson, 2010 : 32-362-B-10.

DANEL C. Intérêt des biopsies transbronchiques et chirurgicales dans la prise en charge des pneumopathies interstitielles diffuses. Rev Pneumol Clin, 2005, *61* : 149-157.

ISRAEL-BIET D, DANEL C. Contribution du lavage broncho-alvéolaire à la prise en charge des pneumopathies interstitielles diffuses. Rev Pneumol Clin, 2005, *61* : 141-148.

TRAVIS WD, COSTABEL U, HANSELL DM et al. ; ATS/ERS Committee on idiopathic interstitial pneumonias. An official american thoracic society/european respiratory society statement : update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med, 2013, *188 :* 733-48.

VALEYRE D, FREYNET O, DION G, BOUVRY D, ANNESI-MAESANO I, NUNES H. Épidémiologie des pneumopathies infiltrantes diffuses. Presse Med, 2010, *39* : 53-59.

SARCOÏDOSE

D. Valeyre, Y. Uzunhan,
M. Brauner et H. Nunes

La sarcoïdose est une maladie systémique de cause inconnue caractérisée par la formation de granulomes immunitaires dans les organes atteints, principalement le poumon et le système lymphatique.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La sarcoïdose est une maladie ubiquitaire avec une incidence entre 5 et 20/100 000 mais qui présente d'importantes variations selon l'âge, le sexe et l'origine raciale et géographique. Elle débute dans 70 % des cas entre 25 et 45 ans. Elle commence très rarement avant 15 et après 70 ans, et est légèrement plus fréquente dans le sexe féminin. Elle est 3 fois plus fréquente et est plus sévère chez les sujets de race noire que chez les Caucasiens. La sarcoïdose peut être « familiale » dans 4-8 % des cas, avec un risque multiplié par 4-6 chez les frères et sœurs de cas index et par 80 chez les frères ou sœurs de jumeaux homozygotes atteints. L'exposition à des odeurs de moisissures ou à des insecticides et une résidence proche d'usines métallurgiques pourraient augmenter le risque. Il a aussi été noté une multiplication transitoire des cas observés chez les pompiers et les secouristes exposés dans l'année suivant les attentats du 11 septembre 2001 à New York.

ÉTIOPATHOGÉNIE

La sarcoïdose résulte d'une réaction immunitaire exagérée faisant suite à une exposition à un antigène environnemental ou infectieux d'élimination lente chez des patients ayant des polymorphismes génétiques prédisposant avec une conjonction privilégiée antigène-polymorphisme comme cela a pu être montré au cours de la bérylliose, un modèle humain intéressant pour la sarcoïdose, avec le béryllium et l'haplotype HLA-DPβ Glu69. Certains polymorphismes ont un impact sur l'incidence de la maladie dont BTNL2, LADR et l'annexine. Il y a un profil immunitaire Th1 avec une production locale exagérée d'interféron γ, de TNF-α et d'IL-2. Les lymphocytes T régulateurs, dont le nombre est augmenté, ont des propriétés atténuées, ce qui pourrait jouer un rôle dans le déclenchement ou la pérennisation de la maladie.

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

La sarcoïdose est révélée devant six tableaux :

– signes respiratoires non spécifiques (toux, dyspnée, douleur thoracique) dont la persistance est l'élément remarquable et doit faire pratiquer une radiographie ;

– localisations extrapulmonaires fréquentes (oculaires, cutanées, adénopathies périphériques) ;

– érythème noueux ou arthrite aiguë de chevilles ;

– découverte radiographique (thoracique) fortuite ;

– fatigue profonde ou autres signes généraux ;

– manifestations liées à des localisations rares.

DIAGNOSTIC DE SARCOÏDOSE

Il y a souvent un retard important entre les premiers symptômes, souvent peu spécifiques, et le diagnostic. L'élément critique est la réalisation d'une radiographie de thorax. Le diagnostic repose sur trois éléments :

– présentation clinico-radiographique ;

– présence de lésions granulomateuses tuberculoïdes, sans nécrose caséeuse ;

– élimination des affections avec une présentation similaire et des autres granulomatoses.

La présentation radio-clinique est un élément majeur du diagnostic. Les manifestations radiologiques et certains signes cliniques permettent souvent de poser le diagnostic avec une haute probabilité. Le tableau 13-XI

Tableau 13-XI **Présentation radio-clinique (niveaux de probabilité diagnostique).**

Haute probabilité	Probabilité intermédiaire	Probabilité basse ou nulle
Adénopathies intrathoraciques hilaires bilatérales, volumineuses, non compressives, symétriques (radio ou TDM) et soit érythème noueux, soit latence clinique, soit uvéite Infiltration pulmonaire micronodulaire « lymphatique » ou signe de la galaxie (TDM)	Condensations pulmonaires ou verre dépoli prédominant* Fibrose pulmonaire diffuse à predominance apicale* Cavitations*	Contage tuberculeux Exposition au béryllium Traitement par interféron ou anti-TNF ou BCG-thérapie intravésicale Infections bactériennes répétées
Signes cutanés spécifiques (lupus pernio)	Localisations extrapulmonaires diverses reconnues par la jurisprudence	Fièvre non expliquée par un syndrome de Löfgren ou un syndrome d'Heerfordt
Syndrome d'Heerfordt (uvéite, parotidite, fièvre et souvent paralysie du VII)		– Adénopathies unilatérales ; ou médiastinales exclusives ; ou prédominant dans le médiastin antérieur – Micronodulations pulmonaires hématogènes ou bronchiolaires prédominantes
		Absence de réponse attendue au traitement de la sarcoïdose

* Si association à des adénopathies ou à une micronodulation lymphatique

permet de classer le niveau de probabilité diagnostique des manifestations rencontrées en « haut », « intermédiaire » (diagnostic envisageable) ou « bas » ou « nul » (diagnostic très improbable).

La mise en évidence de lésions granulomateuses sans nécrose caséeuse est le plus souvent nécessaire au diagnostic et est indispensable si un traitement est nécessaire (Tableau 13-XII). Le meilleur site à biopsier dépend de la rentabilité et de l'accessibilité du geste.

Tableau 13-XII **Prélèvements biopsiques (site, indication, fréquence du recours en pratique clinique, pourcentage attendu de positivité).**

Site biopsique	Indication	Fréquence	% de positivité
Peau, ganglions périphériques, conjonctive	Sarcoïdes cutanés ; adénopathies ; nodules conjonctivaux	~ 30 %	~ 100 %
Perendoscopique : muqueuse bronchique*, pulmonaire transbronchique**, cyto-aspiration ganglionnaire***	Stade 1* ; stades 2-3* et **, de plus en plus***	~ 80 %	60 % (muqueuse bronchique) 80 % (trans-bronchique) 85-90 % (les deux) > 90 % (cyto-aspiration ganglionnaire)
Glandes salivaires accessoires	Autres contextes et autres biopsies infructueuses	Variable	40-60 %
Médiastinoscopie (quasi abandonnée), biopsie pulmonaire chirurgicale, foie, rein, muscle, muqueuse nasale, système nerveux, etc.	Atteinte thoracique avec endoscopie non probante ; localisations particulières ou orientation par scintigraphie FDG	< 10 %	~ 100 %
Biopsie non indispensable	Syndrome de Löfgren ; stade 1 asymptomatique	~ 10-15 %	–

On privilégie la biopsie des lésions superficielles (peau, adénopathies et nodules conjonctivaux). Dans la négative, l'endoscopie bronchique permet d'obtenir des granulomes par des biopsies de muqueuse bronchique et pulmonaires transbronchiques. La cyto-aspiration bronchique perendoscopique écho-guidée avec examen cytologique ex temporane est extrêmement rentable en cas d'adénopathies thoraciques. Elle a quasi supplanté la médiastinoscopie et pourrait, à terme, devenir l'examen de première intention chez de nombreux patients, la réalisation des autres biopsies perendoscopiques, bronchiques et transbronchiques n'étant envisagées alors que si l'examen cytologique est négatif malgré des passages ganglionnaires multiples. L'examen cytologique du lavage broncho-alvéolaire montre dans 80 % des cas une lymphocytose modérée et exclusive (20-50 %) avec un rapport lymphocyte CD4/CD8 supérieur à 3,5 dans 50 % des cas.

Les autres granulomatose sont éliminées sur l'épidémiologie, l'anamnèse, la présentation et certaines investigations (Tableau 13-XIII).

Tableau 13-XIII **Diagnostics différentiels de la sarcoïdose.**

Étiologies	Contexte	Éléments diagnostiques
Infections : tuberculose ; histoplasmose ; maladie de Whipple	Contage ou séjour en pays d'endémie	Anamnèse, microbiologie, nécrose caséeuse dans les granulomes
Exposition professionnelle ou environnementale : bérylliose	Exposition professionnelle : aérospatiale, électronique, prothèse dentaire, horlogerie, fonderie…	*Cursus laboris*, TTL au béryllium dans le sang ou le liquide de LBA
Prises médicamenteuses	Prise d'interférons α ou β, d'anti-TNF-α, BCG-thérapie intravésicale	Anamnèse
Déficits immunitaires : déficit immun commun variable, granulomatose septique familiale	Infections bactériennes itératives, association à des manifestations auto-immunes	– Déficit en 2 immunoglobulines sanguines (déficit immun commun variable) – Anomalie de NADPH (granulomatose septique familiale)
Maladies génétiques : syndrome de Blau	Survenue avant 4 ans Atteinte autosomique dominante Tableau clinique (atteint OPH, cutanée et articulaire)	Anomalie constante de CARD15
Proliférations tumorales solides ou hématologiques	Lésions granulomateuses annexes de la pathologie proliférative, souvent limitation locorégionale	Examen pathologique, biologie moléculaire
Autres granulomatoses	Maladie de Crohn, granulomatose de Wegener, cirrhose biliaire primitive	Expression clinique, autoanticorps

Il faut notamment rechercher un contage tuberculeux ou un séjour en endémie, une exposition au béryllium (industrie nucléaire, aérospatiale, fonderie, horlogerie, confection de prothèses dentaires, etc.), ainsi que des infections itératives ou une hypogammaglobulinémie qui doivent faire rechercher un déficit immun commun variable. Enfin, certains médicaments peuvent aussi entraîner une maladie sarcoïdose-*like* (interféron de type I ; anti-TNF-α).

Tableau 13-XIV **Localisations extrapulmonaires de la sarcoïdose (fréquentes ou sévères).**

Localisations	Fréquence	Manifestations cliniques	Examens complémentaires	Pathologie
Œil	15-30 %	Uvéite, atteinte lacrymale, névrite optique	Consultation ophtalmologique	Pas nécessaire
Peau	15-25 %	Sarcoïdes à petits ou gros nodules, nodules sur cicatrice, sous-cutanés, lupus pernio	Consultation dermatologique	Facile à réaliser
Adénopathies	15 %	Superficielles, abdominales (TDM)	Examen clinique, parfois échographie	Facile à réaliser
Système nerveux	5-10 %	Syndrome méningé, atteinte neuro-endocrine, atteinte fonctions cognitives, épilepsie, hydrocéphalie, déficit, troubles psychiatriques, atteinte médullaire, atteinte des nerfs crâniens ou périphérique, atteinte des petites fibres nerveuses	IRM, dosages hormonaux, PL, EMG	Souvent difficile à réaliser
Cœur	< 5 %	BAV, bloc de branche complet, tachycardie ventriculaire, insuffisance cardiaque, mort subite	ECG, écho cœur, Holter-ECG, scinti de perfusion, IRM cœur, TEP-scanner	Biopsie difficile et peu rentable
Rein	2 %	Élévation de la créatininémie, hypercalcémie dans 30 %	Culot urinaire subnormal	Biopsie rénale nécessaire
ORL	2-4 %	Obstruction nasale, épistaxis, croutes, anosmie Dysphonie, dyspnée, *wheezing*	Endoscopie ORL, TDM sinus, courbe de débit inspiratoire	Biopsie souvent facile, nécessaire

ÉVALUATION DU RETENTISSEMENT DE LA SARCOÏDOSE

L'impact de la sarcoïdose est variable selon le nombre et la sévérité des localisations. Les localisations peuvent être révélatrices, découvertes au diagnostic ou différées parfois de plusieurs années.

L'impact pulmonaire est évalué par la clinique, la radiographie de thorax et l'exploration fonctionnelle respiratoire avec TLCO. La toux est fréquente (20-90 %) ; la dyspnée, rare au début, se rencontre souvent dans les formes avancées. L'auscultation est généralement normale. Il n'y a pas d'hippocratisme digital. La radiographie de thorax montre des adénopathies isolées (stade 1) (Figure 13-3), associées à une infiltration pulmonaire (stade 2), une infiltration pulmonaire sans fibrose (stade 3) ou avec fibrose (stade 4) (Figure 13-4). La tomodensitométrie, indiquée en cas de diagnostic difficile, permet de mettre en évidence des micronodules pulmonaires de topographie



Figure 13-3 **Radiographie de thorax : adénopathies hilaires volumineuses, bilatérales, symétriques et non compressives, typiques, isolées (stade 1).**



Figure 13-4 **Radiographie de thorax de face : masses de fibrose pulmonaire prédominant dans les lobes supérieurs (stade 4).**

lymphatique (Figure 13-5) y compris lors de présentations inhabituelles (verre dépoli ou condensations prédominantes). Elle précise une fibrose pulmonaire (Figure 13-6) ou d'autres complications (compression ganglionnaire, trouble ventilatoire obstructif, cavités, aspergillome). Une endoscopie bronchique est utile pour obtenir des granulomes, en cas de toux, d'hémoptysie (très rare), de sibilants, de sténose bronchique, de trouble ventilatoire obstructif. Les EFR montrent un trouble ventilatoire restrictif, obstructif ou mixte et les anomalies de la courbe débit-volume et de la DLCO sont les plus fréquentes. Le(s) mécanisme(s) d'un trouble ventilatoire obstructif est fourni par la tomodensitométrie, l'endoscopie et les tests fonctionnels : bronchite granulomateuse diffuse, sténoses bronchiques intrinsèques ou par compression ganglionnaire, distorsion bronchique par fibrose pulmonaire, bronchiolite granulomateuse, hyperréactivité bronchique ou bronchomalacie. Le test de marche de 6 minutes (TM6) peut montrer une baisse de la distance parcourue et de la SaO_2. Un test cardio-respiratoire d'effort est particulièrement utile en cas de dyspnée de mécanisme difficile à expliquer, notamment quand les EFR sont (sub)normales. Une échographie cardiaque peut faire suspecter une hypertension pulmonaire en précisant l'état du cœur gauche. Une hypertension pulmonaire précapillaire est une complication sévère qui ne peut être reconnue formellement que par un



Figure 13-5 **TDM : micronodulation pulmonaire lymphatique (scissurale et péribronchique).**



Figure 13-6 **TDM : fibrose pulmonaire avec distorsion trachéo-bronchique.**

cathétérisme justifié devant une dyspnée persistante malgré le traitement, une baisse sévère de TLCO, une baisse de la distance au TM6, un cœur pulmonaire ou une suspicion d'hypertension pulmonaire en échographie.

L'impact extrapulmonaire repose sur l'interrogatoire, l'examen clinique, l'examen ophtalmologique avec lampe à fente, l'ECG, et certains tests biologiques (NF, créatininémie, biologie hépatique, calcémie) et leur surveillance périodique (*voir* Tableau 13-XIII).

Certains signes particulièrement inconfortables peuvent être au premier plan, entraîner une perte de qualité de vie et perturber l'activité professionnelle et personnelle : fatigue, perte des fonctions cognitives, faiblesse musculaire, dépression, etc.

ÉVOLUTION ET PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Le pronostic de la sarcoïdose est favorable dans 80 % des cas avec ou sans traitement. Dans 0,5 à 7 % des cas, la maladie peut être mortelle surtout par complication respiratoire (fibrose pulmonaire, cœur pulmonaire, aspergillome intracavitaire) mais aussi par localisation cardiaque ou neurologique. Des atteintes fonctionnelles diverses d'organes se voient dans 20 % des cas.

Aucun traitement n'est indiqué dans 50 % des cas (notamment la sarcoïdose de stade 1 et le syndrome de Löfgren). Un traitement par corticoïde en topiques est préconisé en cas de lésions cutanées ou de la chambre antérieure de l'œil. Le traitement général de référence est la corticothérapie orale par prednisone/prednisolone le plus souvent à 20-40 mg/24 h en dose d'attaque, puis à doses dégressives par paliers de 6-12 semaines jusqu'à 10-15 mg/24 h à 6 mois, pour une durée totale de 12 mois ou plus dans certains phénotypes (atteinte neurologique centrale, cardiaque, ORL, rénale, etc.). Ce traitement, purement suspensif, est efficace en 6-12 semaines. Dans près d'un tiers des cas, le traitement devra être prolongé au-delà de 12 mois. D'autres molécules peuvent être utilisées, en cas de contre-indication, échec ou mauvaise tolérance des corticoïdes ou bien à titre d'épargne en corticoïdes lorsque la dose seuil dépasse durablement 10 mg/24 h : antipaludéens de synthèse, méthotrexate à faible posologie hebdomadaire, azathioprine, voire léflunomide. Dans certaines formes graves résistant aux molécules mentionnées, le cyclophosphamide ou les anti-TNF-α – infliximab ou adalimumab – peuvent être envisagés. Des traitements sont donnés si nécessaire pour suppléer à une dysfonction d'organe ou à des complications indirectes : oxygénothérapie, bronchodilatateurs, antihypertenseurs pulmonaires, antifongiques, IEC, bêtabloquants, antiarythmiques, diurétiques, entraînement électro-systolique, défibrillateur implantable, traitements substitutifs hormonaux, antiépileptiques, dérivation ventriculaire, etc. La transplantation d'un organe (poumon, cœur, rein, foie) est discutée en cas d'atteinte fonctionnelle terminale irréversible.

POUR EN SAVOIR PLUS

Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. Lancet, 2013, doi: 10.1016/S0140-6736(13)60680-7.
Valeyre D, Uzunhan Y, Bouvry D, Brauner M, Kambouchner, Nunes H. Sarcoïdose. EMC, Pneumologie. Paris, Elsevier Masson (sous presse).
Valeyre D, Soler P, Pacheco Y, Chapelon-Abric C, Sadoun D, Brauner M, Nunes H. Sarcoïdose. *In :* Guillevin L, Meyer O, Sibilla J. Traité des maladies et syndromes systémiques. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2008 : 1264-1294

FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE

Y. Uzunhan

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une pneumopathie interstitielle diffuse chronique (PIDC) de cause inconnue définie par un aspect scanographique et/ou un *pattern* histologique de pneumopathie interstitielle commune (PIC).

Le diagnostic de la maladie repose essentiellement sur des arguments clinico-radiologiques et impose d'avoir écarté une exposition éventuelle (médicamenteuse, domestique ou professionnelle) ainsi qu'une maladie systémique sous-jacente.

La FPI constitue, avec la sarcoïdose, une des deux plus fréquentes PIDC, mais elle est de loin la plus grave d'entre elles. Son pronostic est comparable à celui de certains cancers avec une médiane de survie de 2-5 ans.

L'histoire naturelle de la maladie est difficile à anticiper et plusieurs profils évolutifs sont décrits. La mortalité est en grande partie liée à une progression de la maladie mais les comorbidités vasculaires ou néoplasiques sont importantes à prendre en considération.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence de la FPI est estimée à 14-42 cas/100 000 habitants avec une incidence de 6-16/100 000 habitants/an aux États-Unis. Les malades sont des hommes fumeurs pour 75 % d'entre eux et ont un

âge moyen de 66 ans au diagnostic. L'âge avancé constitue un facteur prédictif indépendant du diagnostic de FPI. Les formes familiales, qui concernent 5 à 8 % des FPI, ont permis de préciser certains déterminants génétiques, comme les mutations des gènes des protéines du surfactant ou des télomérases. Le polymorphisme du promoteur du gène *MUC5B* est associé non seulement aux formes familiales mais aussi sporadiques de FPI.

PATHOGÉNIE

La pathogénie de la FPI n'est pas clairement élucidée. L'aspect histologique de PIC est caractérisé par une désorganisation architecturale du poumon profond avec une hétérogénéité spatiale et temporelle des lésions (avec des lésions d'âge différent). On note, d'une part, une accumulation de fibroblastes (formant en particulier des foyers fibroblastiques jeunes) et de matrice extracellulaire et, d'autre part, une apoptose des pneumocytes, contribuant à une altération de la zone des échanges gazeux. L'hypothèse pathogénique actuelle repose sur un défaut de réparation alvéolaire après lésions répétées. L'accumulation des fibroblastes et des myofibroblastes serait la conséquence de trois phénomènes qui sont la prolifération et l'activation du *pool* local de fibroblastes, le recrutement de progéniteurs médullaires (les fibrocytes) et une transition épithélio-mésenchymateuse. Les anomalies de la balance oxydants/antioxydants et l'existence d'un état procoagulant sont par ailleurs impliqués dans les phénomènes profibrosants et la perte des pneumocytes.

DIAGNOSTIC

Le contexte clinique est souvent celui d'une dyspnée d'effort d'installation progressive associée ou non à une toux sèche chez un patient fumeur ou ancien fumeur dont l'examen clinique révèle un hippocratisme digital dans environ la moitié des cas et des crépitants secs des bases présents dans tous les cas. La radiographie du thorax montre des opacités interstitielles bi-basales et les explorations fonctionnelles respiratoires objectivent un syndrome restrictif avec une altération du TLCO.

Le diagnostic de FPI repose sur une concertation multidisciplinaire impliquant le pneumologue, le radiologue et, le cas échéant, l'anatomopathologiste, ces trois acteurs devant être experts dans le domaine des PID (Tableau 13-XV). Chez un patient rigoureusement interrogé sur

Tableau 13-XV **Combinaison du scanner thoracique et de l'histologie pour le diagnostic de la fibrose pulmonaire idiopathique (d'après Raghu et al., 2011).**

Scanner thoracique	Histologie*	Diagnostic de FPI ?
PIC typique Présence de 4 critères : – prédominance basale et sous-pleurale – réticulations – rayon de miel avec ou sans bronchectasies – aucun élément considéré comme incompatible	PIC PIC probable PIC possible Fibrose inclassable	Oui
	Non PIC	Non
PIC possible Présence de 3 critères : – prédominance basale et sous-pleurale – réticulations – aucun élément considéré comme incompatible	PIC PIC probable	Oui
	PIC possible Fibrose inclassable	Probable
	Non PIC	Non
Incompatible avec une PIC Présence d'au moins 1 des 7 critères : – prédominance supérieure ou moyenne des lésions – prédominance péribronchovasculaire – verre dépoli diffus (> réticulations) – micronodules diffus (bilatéraux, prédominant dans les lobes supérieurs) – kystes discrets à distance de la fibrose – piégeage aérique diffus avec aspect en mosaïque bilatérale (au moins 3 lobes atteints) – condensations alvéolaires	PIC	Possible
	PIC probable PIC possible Fibrose inclassable Non PIC	Non

* Cinq catégories histologiques sont proposées : diagnostic « certain » remplissant tous les critères requis, diagnostic probable, diagnostic possible, aspect autre que celui d'une PIC ou encore fibrose inclassable.
PIC : pneumopathie interstitielle commune ; FPI : fibrose pulmonaire idiopathique.

d'éventuelles expositions environnementales, médicamenteuses et professionnelles et examiné à la recherche de signes de connectivite, le scanner thoracique (Figure 13-7) constitue l'examen majeur du diagnostic (*voir* Tableau 13-XV). La biopsie pulmonaire chirurgicale, lorsqu'elle est envisageable, est proposée dans les cas où l'aspect TDM n'est pas typique. Le diagnostic final combine alors les résultats de la TDM et de l'histologie (*voir* Tableau 13-XV).



Figure 13-7 **Aspect scanographique typique de pneumopathie interstitielle commune (noter les réticulations, les bronchectasies par traction et le rayon de miel basal périphérique et sous pleural).**

ÉVOLUTION

L'histoire naturelle de la FPI est imprévisible d'un patient à l'autre. L'aggravation respiratoire se fait classiquement selon un mode plus ou moins lentement progressif qui aboutit à l'insuffisance respiratoire chronique et au décès. Une exacerbation aiguë (EA) de la FPI peut survenir à n'importe quelle phase de la maladie, voire d'emblée. L'incidence de cette complication est estimée à 14,2 % à 1 an et à 20,7 % à 3 ans dans une étude rétrospective récente. Il s'agit d'une détérioration respiratoire (dégradation de la PaO_2) très rapide (< 1 mois) sans cause retrouvée et répondant à des critères clinico-radiologiques bien définis. Ainsi, en cas de détérioration respiratoire, il convient avant tout d'évoquer une complication infectieuse ou thromboembolique ou encore une défaillance cardiaque gauche surajoutée. Ce n'est qu'après avoir écarté ces hypothèses qu'on pourra retenir le diagnostic d'EA de fibrose, si la détérioration respiratoire évolue depuis moins de 30 jours et qu'elle est associée à des images en verre dépoli et/ou des consolidations bilatérales.

Le suivi de la maladie requiert une surveillance clinique et fonctionnelle respiratoire tous les 3 mois. La mesure de la capacité vitale forcée (CVF), du transfert du CO (TLCO) et de la distance de marche au test de marche de 6 minutes sont des indices importants à évaluer. Leur variation à 6 mois constitue un élément pronostique indépendant associé à la mortalité.

Le scanner thoracique réalisé au diagnostic de la maladie pourra être renouvelé en cas d'événement respiratoire. Certains patients ont une forme particulière associant emphysème des sommets et fibrose des bases.

La réalisation d'une échographie cardiaque peut permettre de déceler l'apparition d'une hypertension pulmonaire qui sera confirmée par cathétérisme cardiaque droit (PAPm ≥ 25 mmHg). Enfin, la FPI est marquée par une plus grande fréquence de complications cardiovasculaires, néoplasiques et de syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) participant à la morbi-mortalité de ces patients.

TRAITEMENT

La prise en charge thérapeutique de la FPI vient de faire l'objet d'un nouveau consensus international et le traitement « classique » par une association corticoïdes-immunosuppresseurs n'est plus recommandé, et même contre-indiqué, comme l'a montré depuis l'étude PANTHER en cours. La N-acétyl-cystéine (NAC) à fortes doses peut être prescrite pour ses propriétés antioxydantes, mais le bénéfice intrinsèque de la NAC n'a jamais été démontré et ce médicament n'est actuellement pas remboursé par la Sécurité sociale (18). La pirfenidone, molécule antifibrosante, antioxydante et anti-inflammatoire administrée par voie orale, maintenant disponible au Japon et autorisée en Europe pour le traitement de la FPI, pourrait être bénéfique dans les formes peu avancées de la maladie au vu des résultats des essais récents montrant un ralentissement du déclin de la CVF. D'autres molécules sont à l'essai et permettent d'espérer de nouvelles thérapeutiques efficaces pour freiner l'évolution de la maladie ainsi que la survenue d'épisodes d'accélération fatales.

L'oxygénothérapie adaptée, le traitement du reflux gastro-œsophagien (qu'il soit symptomatique ou non) et évidemment le sevrage tabagique sont recommandés (Tableau 13-XVI). La réhabilitation à l'effort avec renforcement musculaire, perte de masse grasse et meilleure hygiène de vie est encouragée. Dans la mesure du possible, une inscription sur liste de transplantation pulmonaire doit être évoquée dès le diagnostic de la FPI. Enfin, la prise en charge globale du patient inclut le diagnostic et le traitement des comorbidités associées à la FPI, telles que les affections cardiovasculaires et le SAOS. L'utilité d'un traitement spécifique de l'hypertension pulmonaire doit être discutée avec les centres spécialisés. Par ailleurs, une plus grande incidence de cancers broncho-pulmonaires est observée chez ces patients. Les procédures diagnostiques et thérapeutiques à proposer doivent prendre en considération les complications liées à la pathologie sous-jacente.

Tableau 13-XVI **Recommandations pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique formulées par la *task force* ATS/ERS/JRS/ALAT (d'après Raghu et al., 2011).**

Recommandation	Traitement	Niveau de preuve*
Fortement contre	Corticostéroïdes en monothérapie	+
	Colchicine	+
	Ciclosporine A	+
	Combinaison corticoïdes et traitement immunosuppresseur	++
	Interféron γ	++++
	Bosentan	+++
	Etanercept	+++
Faiblement contre	Combinaison NAC-corticoïdes-azathioprine	++
	NAC monothérapie	++
	Anticoagulants	+
	Pirfenidone	++
	Ventilation mécanique	++
	Antihypertenseurs pour l'HTP associée	+
Fortement pour	Oxygénothérapie	+
	Transplantation pulmonaire	+
Faiblement pour	Réhabilitation respiratoire	++
	Corticostéroïdes pour le traitement des EA	+
	Traitement du reflux gastro-œsophagien	+

* Niveau de preuve de 1 à 4 croix établi selon les critères GRADE à partir des données de la littérature disponibles à la date du consensus.

NAC : N-acétyl-cystéine ; HTP : hypertension pulmonaire ; EA : exacerbations aiguës.

POUR EN SAVOIR PLUS

COLLARD HR, MOORE BB, FLAHERTY KR et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med, 2007, *176* : 636-643.

COTTIN V, NUNES H, BRILLET PY et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema : A distinct underrecognised entity. Eur Respir J, 2005, *26* : 586-593.

RAGHU G, WEYCKER D, EDELSBERG J, BRADFORD WZ, OSTER G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med, 2006, *174* : 810-816.

RAGHU G, COLLARD HR, EGAN JJ et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement : idiopathic pulmonary fibrosis : evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med, 2011, *183* : 788-824.
UZUNHAN Y, NUNES H, GILLE T, BRON C, PLANES C, VALEYRE D. Innovative therapeutics for idiopathic pulmonary fibrosis. Presse Med, 2011, *40* : 1100-1112.

PNEUMOPATHIE D'HYPERSENSIBILITÉ

D. Bouvry et D. Valeyre

Les pneumopathies d'hypersensibilité (PHS) sont des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) aiguës, subaiguës ou chroniques consécutives à l'inhalation d'antigènes après sensibilisation.

ÉTIOLOGIE

De nombreux antigènes liés à des circonstances environnementales bien identifiées peuvent être en cause. Plusieurs conditions sont possibles, les deux premières étant de loin les plus fréquentes :
– le poumon d'éleveurs d'oiseaux (dû aux IgA aviaires) ;
– le poumon de fermier (dû à *Saccharopolyspora rectivirgula*) ;
– les PHS domestiques (dues à des moisissures) ;
– le poumon du jacuzzi (*Mycobacterium avium intracellulare*) ;
– les PHS aux isocyanates (maladie professionnelle rencontrée chez les peintres au pistolet).

DIAGNOSTIC

Dans un contexte de PID, les éléments immédiats suivants orientent vers une PHS :
– exposition caractérisée ;
– dyspnée et toux ;
– récurrence des signes ;
– déclenchement des symptômes 4 à 8 heures après une exposition ;
– amaigrissement ;
– râles crépitants ;
– précipitines sériques.

Il n'y a pas de signes systémiques. La réunion de ces critères permet un diagnostic sûr (98 %). Leur absence permet d'éliminer le diagnostic.

Les précipitines sériques ne permettent pas d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic. Elles peuvent être faussement négatives ou positives en cas d'exposition sans maladie.

La TDM peut être très évocatrice quand la PHS est aiguë ou subaiguë : verre dépoli diffus, *air trapping* et micronodules centrolobulaires (Figure 13-8). La TDM est souvent moins typique en cas de PHS chronique.

La numération formule cytologique du lavage broncho-alvéolaire montre une hypercellularité franche (> 500 000 cellules/ml), une lymphocytose marquée (> 50 %), une augmentation des pourcentages de neutrophiles, éosinophiles et mastocytes. Un rapport lymphocytes T/CD4/CD8 bas plaide plus pour une PHS qu'une sarcoïdose mais ce rapport peut aussi être élevé. L'absence de lymphocytose élimine une PHS active.

Les explorations fonctionnelles montrent un syndrome restrictif et/ou une baisse du TLCO et reflètent le retentissement de la maladie. Un trouble ventilatoire obstructif peut se voir en cas de poumon de fermier (emphysème).

Le diagnostic de PHS est obtenu avec ces investigations. Dans les rares cas difficiles, la biopsie pulmonaire chirurgicale met en évidence un aspect pathologique évocateur. Un diagnostic pathologique est parfois porté devant une PID simulant une fibrose pulmonaire idopathique.

Les PHS doivent être distinguées des autres PID :

– PID avec verre dépoli prédominant en imagerie (pneumopathie interstitielle desquamante observée chez les fumeurs, PINS idiopathique ou dans le cadre d'une connectivite) ;



Figure 13-8 **TDM : micronodules centrolobulaires diffus associés à des images de piégeage aérien.**

– PID avec lymphocytose alvéolaire (sarcoïdose) ;
– fibrose pulmonaire idiopathique.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Le traitement repose sur l'arrêt de l'exposition. La corticothérapie n'a montré aucun bénéfice à long terme. Elle pourrait accélérer l'amélioration et est préconisée lorsque le tableau initial est sévère. Le niveau de preuve de son utilité reste modéré. Les traitements symptomatiques sont préconisés en cas de mauvaise tolérance. Chez certains patients exposés durablement, la PHS peut évoluer vers une fibrose pulmonaire qui peut progresser pour son propre compte.

POUR EN SAVOIR PLUS

DALPHIN JC, REBOUX G, LEFEBVRE A, THAON I. Pneumopathies d'hypersensibilité. *In* : Aubier M, Crestani B, Fournier M, Mal H. Traité de Pneumologie, 2e éd. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2009 : 1008-1018.

GILLE T, CORMIER Y, REBOUX G, DALPHIN JC. Pneumopathie d'hypersensibilité : nouveaux visages et concepts actuels. Rev Mal Respir Actual, 2010, *2* : 1-4. http://chrono-environnement.univ-fcomte.fr/

LACASSE Y, CORMIER Y. Hypersensitivity pneumonitis. Orphanet J Rare Dis, 2006, *1* : 25.

REBOUX G, BELLANGER AP, ROUSSEL S, GRENOUILLET F, MILLON L. Moisissures et habitat : risques pour la santé et espèces impliquées. Rev Mal Respir, 2010, *27* : 169-179.

PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES PARTICULIÈRES

D. Valeyre, A. Hervé et M. Brauner

Le groupe des pneumopathies interstitielles diffuses chroniques particulières comprennent quatre entités : l'histiocytose langerhansienne pulmonaire (ou histiocytose X pulmonaire), la lymphangioléiomyomatose, la lipoprotéinose alvéolaire et la pneumopathie interstitielle chronique à éosinophiles (ou maladie de Carrington). Ces affections sont rares, de cause inconnue et leur diagnostic est souvent possible sans recourir à une biopsie pulmonaire chirurgicale. Néanmoins, leur histopathologie est caractéristique.

HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE PULMONAIRE

L'histiocytose langerhansienne pulmonaire (HLP) appartient aux granulomatoses à cellules de Langerhans. Elle donne habituellement une atteinte limitée au poumon mais peut s'inscrire dans une atteinte multiviscérale. Elle s'observe quasi constamment chez des fumeurs mais sa cause reste indéterminée.

Épidémiologie

L'HLP est une PIDC rare (moins de 5 % des PIDC), survenant dans 90 % des cas chez des fumeurs avec une importante consommation quotidienne de cigarettes, qui se déclare entre 20 et 40 ans. Elle est sporadique.

Circonstances de découverte

L'HLP est découverte devant une toux sèche persistante, une dyspnée progressive, un pneumothorax spontané, des signes généraux (asthénie, amaigrissement, fièvre), une localisation extrapulmonaire (lésion osseuse, diabète insipide, atteinte cutanée) ou fortuitement sur une radiographie de thorax.

Éléments diagnostiques

Le diagnostic est le plus souvent non invasif et repose sur la conjonction d'éléments épidémiologiques, cliniques et surtout tomodensitométriques, le LBA étant surtout utile pour écarter d'autres diagnostics. La pathologie est théoriquement l'élément de référence mais inutile lorsque la présentation est typique.

L'examen clinique, sauf en cas de pneumothorax, est habituellement normal. La radiographie de thorax met en évidence des images réticulo-micronodulaires ou plus rarement kystiques diffuses épargnant les extrêmes bases et parfois un pneumothorax.

La mise en évidence de lésions extrapulmonaires associées surtout osseuses ou hypothalamo-hypophysaires oriente le diagnostic.

La TDM thoracique est un examen clé donnant, dans 80 % des cas, un aspect caractéristique associant micronodules, nodules troués, kystes à parois épaisses et kystes à paroi fines, ces lésions prédominant aux deux tiers supérieurs des deux champs pulmonaires et épargnant relativement les bases. Les images radiologiques reflètent des lésions d'âge différent témoignant de poussées successives (Figure 13-9).

Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) montre typiquement une numération formule témoignant d'un tabagisme intensif (cellularité très

augmentée à macrophages alvéolaires) avec une tendance à une augmentation modérée des éosinophiles et sans lymphocytose. Le compte en cellules de Langerhans (cellules CD1a+) dans le LBA n'est pas suffisamment discriminant pour le diagnostic.

Le diagnostic repose, le cas échéant, sur la mise en évidence de granulomes à cellules de Langerhans caractéristiques sur la biopsie d'une lésion extrapulmonaire (osseuse) ou pulmonaire (biopsie pulmonaire à l'occasion d'un pneumothorax ou devant une PIDC nodulaire sans diagnostic), les lésions pulmonaires étant localisées au niveau des bronchioles terminales et respiratoires.

Fonction respiratoire

L'HPL peut donner un syndrome restrictif, obstructif ou mixte et une baisse de la capacité de transfert du CO.

Évolution

Les lésions nodulaires peuvent régresser ou donner finalement des kystes irréversibles. La maladie peut évoluer vers la résolution ad integrum ou avec séquelles dans la moitié des cas, se pérenniser, donner des poussées et progresser de façon inexorable vers l'insuffisance respiratoire sévère dans un délai variable avec souvent alors un trouble ventilatoire obstructif. Un ou plusieurs épisodes de pneumothorax peuvent survenir à tout moment de l'évolution. Une hypertension pulmonaire sévère peut marquer l'évolution. Une incidence accrue de cancers broncho-pulmonaires résulte au moins en partie des habitudes tabagiques.

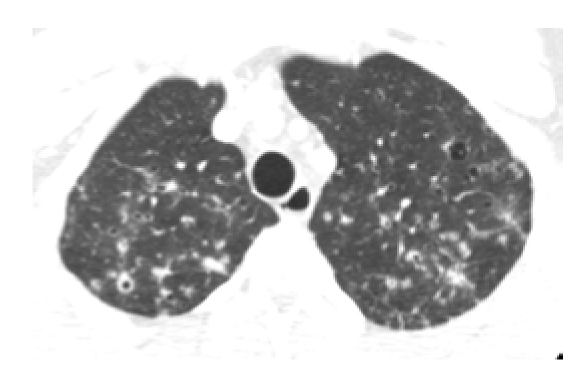


Figure 13-9 **TDM : histiocytose langerhansienne pulmonaire : aspect typique associant nodules, nodules troués, kystes à paroi épaisse et kystes à paroi mince.**

Traitement

L'arrêt du tabagisme est toujours préconisé même si la maladie peut poursuivre son évolution. Les indications thérapeutiques, notamment le recours à la corticothérapie, ne sont pas codifiées. L'oxygénothérapie est préconisée en cas de nécessité. La transplantation pulmonaire est indiquée en cas d'insuffisance respiratoire et/ou d'hypertension pulmonaire grave avec possibilité de rechute de la maladie.

LYMPHANGIOLÉIOMYOMATOSE

La lymphangioléiomyomatose (LAM) est une PIDC très rare touchant la femme en âge de procréation, caractérisée par une prolifération de cellules anormales à phénotype musculaire lisse (cellules LAM), aboutissant à une destruction kystique du parenchyme et des lymphatiques pulmonaires. Elle est habituellement sporadique, s'associe fréquemment à des angiomyolipomes rénaux mais peut s'inscrire dans le cadre d'une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB). Dans les formes sporadiques, les cellules LAM comportent des mutations acquises, le plus souvent de TSC2.

Circonstances de découverte

Elles sont diverses : pneumothorax spontané dans près de 50 % des cas, dyspnée d'effort, chylothorax, chyloptysie, hemoptysie, angiomyolipome rénal, contexte de sclérose tubéreuse de Bourneville.

Imagerie radiologique

L'imagerie radiologique est essentielle. Elle oriente très fortement le diagnostic.

La TDM thoracique (Figure 13-10) montre des images kystiques, rondes, régulières, à parois fines, bilatérales avec une distribution homogène dans tout le parenchyme et, à la présentation, souvent un pneumothorax. Le nombre et la tendance à la coalescence des kystes dépendent de la sévérité de la maladie et de son stade évolutif. Lorsqu'il y a plus de 10 lésions kystiques typiques en dehors de tout autre élément, la présentation est caractéristique. En cas de STB, des images nodulaires reflétant une hyperplasie nodulaire pneumocytaire multifocale peuvent être observées.

La TDM et l'échographie abdomino-pelviennes permettent de détecter des angiomyolipomes rénaux (caractérisés par la présence de graisse en leur sein), des adénopathies, une ascite et des fibromyomes utérins.



Figure 13-10 **TDM : lymphangioléiomyomatose avec aspect TDM caractéristique : images kystiques rondes et régulières supérieures (nombre supérieur à 10) sans autre anomalie.**

Explorations fonctionnelles respiratoires

Il y a typiquement un trouble ventilatoire obstructif avec une tendance à la distension et une baisse de la capacité de transfert du CO. Dans 20 % des cas, il y a une réversibilité significative de la baisse du VEMS sous bronchodilatateurs. Le retentissement varie beaucoup d'une patiente à l'autre, tantôt minime, tantôt sévère. L'évolution est marquée habituellement par un déclin accéléré mais extrêmement variable du VEMS.

Diagnostic

Un diagnostic de certitude de LAM peut être porté dans les contextes suivants :

– conjonction d'une présentation pulmonaire TDM compatible et d'un aspect pathologique caractéristique sur biopsie pulmonaire avec présence de cellules LAM immuno-réactives à HMB-45, le plus souvent à l'occasion d'une thoracoscopie devant un pneumothorax ;

– conjonction d'une présentation TDM pulmonaire caractéristique (*voir* plus haut) et de la présence de l'un des éléments suivants : angiomyolipome rénal ; épanchement chyleux thoracique ou abdominal ; adénopathies avec cellules LAM ; STB confirmée ou probable.

Le dosage de VEGF-D sérique, lorsqu'il dépasse 800 pg/ml, pourrait constituer un argument diagnostique important lorsque l'atteinte TDM pulmonaire est caractéristique mais isolée. Il est aussi un biomarqueur fidèle de la sévérité de la LAM.

L'anamnèse, l'examen dermatologique et l'IRM encéphalique permettent de différencier une LAM sporadique et une LAM associée à une STB.

Évolution

Elle peut être rapidement progressive en quelques mois, entraîner une insuffisance respiratoire avancée et conduire à la transplantation pulmonaire ou être lentement progressive, ou enfin rester remarquablement stable. Elle peut être émaillée de pneumothorax parfois itératifs, de complications dues aux angiomyolipomes, de chylothorax.

Les inhibiteurs de m-Tor ont changé l'évolution des formes rapidement progressives avec une stabilisation, voire une amélioration au moins à court ou moyen terme, au prix d'effets secondaires parfois sévères.

Prise en charge thérapeutique

La sévérité potentielle et les enjeux de traitements délicats à manier et onéreux exigent un diagnostic rigoureux et une prise en charge dans un centre expérimenté dans cette maladie. Les patientes doivent être clairement informées. Elles peuvent adhérer en France à une association très active dédiée à cette maladie (FLAM).

On distingue les mesures symptomatiques et les traitements ciblés. Les traitements à visée hormonale n'ont plus de place.

Les traitements symptomatiques comprennent les bronchodilatateurs en inhalation en cas d'hyperréactivité bronchique. Les pneumothorax doivent être traités par symphyse pleurale en prenant en compte la perspective ultérieure possible d'une transplantation pulmonaire. Une oxygénothérapie de déambulation ou de longue durée peut être préconisée. Les angiomyolipomes peuvent bénéficier, selon les cas, d'une simple surveillance ou de traitements par radiologie interventionnelle. Les chylothorax nécessitent une diète lipidique adaptée. Enfin, la transplantation doit être proposée dans les formes très évoluées, malgré la possibilité rare de récidive sur le greffon.

Les inhibiteurs de m-Tor sont une thérapeutique ciblée avec une efficacité pulmonaire et sur les angiomyolipomes mais sont responsables de lourds effets secondaires. Ils peuvent être préconisés après une évaluation du rapport bénéfice/risque auprès des centres de référence et de compétence « maladie pulmonaire rare de l'adulte », une information précise des patientes et une surveillance rigoureuse.

LIPOPROTÉINOSE ALVÉOLAIRE DE L'ADULTE

La lipoprotéinose est une maladie alvéolaire diffuse, le plus souvent primitive, auto-immune, liée à la production d'anticorps anti-GMCSF. Son évolution est variable.

Circonstances de survenue et clinique

La plupart du temps, il y a une dyspnée lentement progressive et une toux. Il y a souvent des râles crépitants et un hippocratisme digital.

Diagnostic

Le diagnostic de lipoprotéinose alvéolaire pimitive, souvent suspecté sur la mise en évidence sur la TDM d'un aspect de *crazy-paving* (Figure 13-11), est confirmé sur la mise en évidence au lavage broncho-avéolaire d'un aspect macroscopique laiteux du liquide et surtout d'une substance lipoprotéinacée PAS + et, enfin, sur la mise en évidence dans le sérum d'anticorps anti-GMCSF. Parfois, le diagnostic est porté sur l'examen pathologique d'une biopsie pulmonaire. Les lipoprotéinoses secondaires, plus rares, peuvent se rencontrer dans différents contextes – silicose aiguë, hémopathies malignes – et des anticorps anti-GMCSF ne sont pas associés.

Évolution et traitement

L'évolution est variable : résolution spontanée ou progression. Il y a parfois une infection opportuniste pulmonaire.

La prise en charge comprend une surveillance. Un lavage broncho-alvéolaire thérapeutique peut être proposé en cas de mauvaise tolérance, et ce de façon itérative. Dans des situations très particulières, le recours à certains traitements médicamenteux (rituximab, GMCSF) peut se discuter.



Figure 13-11 **TDM. Lipoprotéinose alvéolaire primitive de l'adulte, aspect typique en « *crazy paving* ».**

PNEUMOPATHIE CHRONIQUE À ÉOSINOPHILES (MALADIE DE CARRINGTON)

La pneumopathie chronique à éosinophiles est une PIDC rare de cause inconnue caractérisée par une infiltration pulmonaire à éosinophiles, dont l'évolution est chronique s'inscrivant en dehors d'un contexte de vascularite.

Manifestations cliniques et paracliniques, diagnostic

Le tableau clinique est aspécifique avec toux et dyspnée progressive dans un contexte d'altération de l'état général mais, élément important, sans aucune manifestation viscérale extrapulmonaire.

L'imagerie radiologique montre typiquement un aspect d'infiltration pulmonaire diffuse dite en « œdème inversé » car épargnant la partie médullaire du poumon, mais cet aspect est très inconstant (Figure 13-12).

La biologie sanguine montre inconstamment une hyperéosinophilie franche très évocatrice et un syndrome inflammatoire mais la fonction rénale est normale, il n'y a pas d'ANCA et les IgE totales sont souvent normales.



Figure 13-12 **Radiographie. Pneumopathie chronique à éosinophiles : condensations périphériques et sous-pleurales des lobes supérieurs en « œdème inversé ».**

Le lavage broncho-alvéolaire met en évidence une éosinophilie très franche supérieure à 40 %.

Au total, le diagnostic repose sur la clinique, la présence d'une PID à l'imagerie, une éosinophilie franche sanguine ou alvéolaire et l'exclusion d'éléments en faveur d'une vascularite, d'une ABPA ou d'une cause parasitaire ou médicamenteuse.

Évolution et traitement

Dans la plupart des cas, une corticothérapie générale est nécessaire avec une dose de 0,5 mg/kg/24 h d'un équivalent de prednisone et celle-ci permet une amélioration clinique, radiographique et sur la biologie sanguine dans les 10 jours. La posologie est progressivement réduite. Il y a souvent des rebonds lors de la décroissance ou à l'arrêt du traitement avec nécessité du maintien du traitement au niveau d'une dose seuil. De façon non exceptionnelle, un asthme peut apparaître lors de la décroissance du traitement et constituer la manifestation clinique principale.

POUR EN SAVOIR PLUS

AUVRAY C, TAZI A. Histiocytose langerhansienne pulmonaire de l'adulte. *In :* Aubier M, Crestani B, Fournier M, Mal H. Traité de pneumologie. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2009 : 920-926.

BRIENS E, DELAVAL P, MAIRESSE MP et al. Protéinose pulmonaire. Rev Mal Respir, 2002, *19* : 166-182.

COTTIN V, ARCHER F, KOUATRA C et al. Lymphangioléiomyomatose. Presse Med, 2010, *39* : 116-125.

TONNEL AB, TILLIE-LEBLOND I. Pneumopathies à éosinophiles. *In :* Aubier M, Crestani B, Fournier M, Mal H. Traité de pneumologie. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2009 : 985-997.

Chapitre 14

Atteintes respiratoires des maladies systémiques

ATTEINTE PULMONAIRE DES CONNECTIVITES

B. Crestani, J.-F. Boitiaux et M. Neuville

Les connectivites constituent un groupe hétérogène de maladies de mécanisme inflammatoire ou immun. Les différents composants de l'appareil respiratoire peuvent être affectés au cours de ces maladies, notamment les bronches, les vaisseaux, le parenchyme pulmonaire, la plèvre et les muscles respiratoires. La fréquence, la présentation clinique, le pronostic et la réponse au traitement dépendent du type d'atteinte et de la connectivite sous-jacente. Les atteintes respiratoires peuvent être révélatrices de la connectivite plaçant le pneumologue ou le réanimateur en position de faire le diagnostic de la maladie.

PRINCIPALES SITUATIONS OBSERVÉES

• Le patient a une connectivite connue et présente des anomalies respiratoires cliniques et/ou radiographiques.

C'est une situation fréquente qui conduit à évoquer une large gamme de diagnostics, et notamment : atteinte spécifique de la connectivite, effet indésirable des traitements utilisés pour la connectivite, complication infectieuse opportuniste, maladie thromboembolique, cardiopathie spécifique ou non, association fortuite ou non à une autre maladie pouvant affecter le système respiratoire (par exemple, cancer ou hémopathie, sarcoïdose, myasthénie). Dans cette situation, une

démarche diagnostique systématique doit être appliquée, comportant une étape clinique indispensable (interrogatoire précis concernant les prises médicamenteuses, la chronologie de l'atteinte, recherche d'adénopathies, de lésions cutanées, etc.) et la réalisation d'examens complémentaires ciblés en fonction des différentes hypothèses diagnostiques (échographie cardiaque, fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire avec recherches microbiologiques larges ciblant notamment les agents fongiques, parasitaires et viraux, angioscanner pulmonaire, etc.).

• L'atteinte respiratoire est révélatrice de la connectivite. L'atteinte respiratoire peut être concomitante de la découverte de la connectivite ou la précéder de plusieurs semaines à plusieurs années. Ceci est vrai pour toutes les connectivites, et notamment pour certaines atteintes :

– hémorragie intra-alvéolaire : lupus surtout ;

– pneumopathie organisée : toutes les connectivites mais surtout lupus et myopathies inflammatoires ;

– fibrose pulmonaire avec un substrat anatomopathologique de pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) : lupus, sclérodermie, myopathie inflammatoire, syndrome de Gougerot-Sjögren ;

– fibrose pulmonaire avec un aspect tomodensitométrique ou anatomopathologique de pneumopathie interstitielle commune (*usual interstitial pneumonia* [UIP]) : polyarthrite rhumatoïde, plus rarement sclérodermie, syndrome de Gougerot-Sjögren ;

– hypertension pulmonaire : surtout sclérodermie, lupus, connectivite mixte ;

– toux chronique : syndrome de Gougerot-Sjögren.

Dans cette situation, c'est la recherche systématique par l'interrogatoire et les examens biologiques de signes extrarespiratoires et d'auto-anticorps qui va orienter le diagnostic. L'interaction avec les internistes ou les rhumatologues aidera à poser un diagnostic final.

Certains cas présentent une pneumopathie interstitielle diffuse (habituellement une PINS) avec des auto-anticorps non spécifiques, et des signes extrarespiratoires, mais ne remplissent pas les critères habituels nécessaires au diagnostic de connectivite. Ces patients sont parfois classés comme connectivite indifférenciée. On a récemment introduit le concept de maladie auto-immune limitée au poumon pour décrire ces patients. Il est actuellement trop tôt pour dire si ce concept a une pertinence clinique.

PRINCIPALES ATTEINTES OBSERVÉES AU COURS DES CONNECTIVITES

Lupus érythémateux disséminé

L'atteinte pleurale est la plus fréquente manifestation respiratoire du lupus, affectant près de 50 % des patients au cours de l'évolution de la maladie. La pleurésie est habituellement peu volumineuse, et peut être symptomatique (douleur) en l'absence d'épanchement visible sur la radiographie. La pleurésie survient lors de poussées de la maladie, elle est parfois révélatrice et souvent associée à une péricardite. Cette atteinte est habituellement sensible à de faibles doses de corticoïdes. La ponction pleurale est nécessaire afin d'éliminer une autre cause.

L'atteinte pulmonaire est plus souvent aiguë que chronique. La pneumonie lupique est relativement rare, touchant 1 à 4 % des patients, mais elle est révélatrice dans 50 % des cas. Le tableau respiratoire est peu spécifique, avec l'apparition en quelques jours d'une toux avec dyspnée et fièvre, des opacités alvéolaires bilatérales, prédominant habituellement dans les lobes inférieurs, et un épanchement pleural de petite taille. Au maximum, il existe une insuffisance respiratoire aiguë. Le diagnostic est évoqué sur le terrain (femme jeune), l'absence de cause identifiée, l'existence de signes extrarespiratoires de la série lupique, et la détection d'anticorps antinucléaires et d'anticorps anti-ADN qui sont constamment présents. La recherche d'une pathologie infectieuse ou thromboembolique repose sur l'endoscopie bronchique avec LBA et l'angioscanner. La biopsie chirurgicale ne montre pas de lésion spécifique et ne doit pas être réalisée lorsque les auto-anticorps sont positifs. L'évolution sous corticoïdes, initialement à doses élevées (1 à 2 mg/kg), est habituellement favorable. Les immunosuppresseurs se discutent dans un second temps.

Une hémorragie intra-alvéolaire peut également révéler un lupus ou apparaître lors d'une poussée de la maladie. La présentation clinique est similaire à celle de la pneumonie lupique mais le LBA fait le diagnostic. Une atteinte rénale lupique est fréquemment associée. Le traitement associe corticoïdes, immunosuppresseurs, et éventuellement plasmaphérèses.

Une pneumopathie interstitielle chronique cliniquement significative s'observe chez moins de 3 % des patients. Elle peut évoluer vers une fibrose. Le substrat anatomopathologique est variable (pneumopathie interstitielle non spécifique, pneumopathie interstitielle lymphoïde).

L'hypertension pulmonaire précapillaire affecte 5 à 15 % des patients. Elle répond parfois au traitement corticoïde et immunosuppresseur.

Le syndrome des antiphospholipides est fréquemment associé au lupus et peut entraîner ses propres complications, notamment thromboemboliques. Le syndrome catastrophique des antiphospholipides affecte le poumon dans deux tiers des cas. Il se présente comme une défaillance multiviscérale avec parfois syndrome de détresse respiratoire aiguë et hémorragie intra-alvéolaire.

Le *shrinking lung syndrome* s'observe essentiellement au cours du lupus. Il se caractérise par l'association de douleurs thoraciques de type pleural, d'une ascension bilatérale des coupoles diaphragmatiques, d'un trouble ventilatoire restrictif sur les EFR. Une dysfonction des muscles respiratoires a été évoquée dans la genèse de ce trouble. Les anomalies sont parfois réversibles sous corticoïdes.

Polyarthrite rhumatoïde

C'est la plus fréquente des connectivites. Comme dans le lupus, les manifestations respiratoires sont très variées, mais quatre atteintes dominent :

– nodules rhumatoïdes de nombre et de taille variables, qui peuvent s'excaver, s'infecter et se compliquer de pneumothorax ou de pleurésie purulente ;

– pleurésie peu symptomatique, parfois volumineuse, avec à la ponction un liquide exsudatif stérile, riche en polynucléaires, avec glycopleurie basse, voire nulle, et grande richesse en cholestérol (aspect pseudo-chyleux) ;

– dilatations des bronches qui peuvent être responsables d'une insuffisance respiratoire chronique, et de surinfections parfois favorisée par les traitements immunomodulateurs utilisés à notre époque pour le traitement de la maladie. L'atteinte bronchique est parfois celle d'une bronchiolite oblitérante avec un trouble ventilatoire obstructif sévère non réversible, et peu d'anomalies tomodensitométriques en dehors d'un trappage gazeux pathologique sur les coupes en expiration ;

– pneumopathie interstitielle, retrouvée chez 30 à 50 % des patients sur les scanners systématiques, progressive dans 50 % des cas, et pouvant entraîner une insuffisance respiratoire chronique. L'aspect tomodensitométrique et anatomopathologique est plus souvent celui d'une UIP que celui d'une PINS.

Sclérodermie

La sclérodermie systémique est une connectivite particulièrement rare, mais l'atteinte respiratoire est devenue la première cause de mortalité des patients atteints, notamment depuis que le pronostic de la crise

rénale s'est amélioré grâce à l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Les deux principales atteintes sont :

– l'hypertension pulmonaire. Elle s'observe surtout chez les patients ayant une atteinte cutanée limitée (ne remontant pas au-dessus des coudes) et des anticorps anticentromères. L'HTAP ne répond pas aux immunosuppresseurs et son pronostic est moins bon que celui de l'HTAP idiopathique ;

– la fibrose pulmonaire s'observe surtout chez les patients ayant une atteinte cutanée diffuse et des anticorps antitopoisomérase (anti-Scl-70), ou plus rarement des anticorps anti Th/To. Le substrat anatomo-pathologique habituel est la PINS. L'évolution est habituellement lente mais conduit fréquemment à une insuffisance respiratoire chronique. Les traitements immunosuppresseurs sont réservés aux formes progressives.

L'association des deux atteintes peut s'observer chez certains patients ; le pronostic est alors particulièrement mauvais. Dans certains cas, l'atteinte cutanée est absente, on parle alors de sclérodermie sine scleroderma. L'incidence du cancer bronchique serait particulièrement élevée au cours de la sclérodermie. L'atteinte œsophagienne favorise la survenue de pneumopathies infectieuses du fait de micro-inhalations répétées.

Syndrome de Gougerot-Sjögren

C'est une des connectivites les plus fréquentes. L'infiltration lymphocytaire T et B des structures de l'appareil respiratoire (de l'arbre bronchique aux alvéoles) est observée dans près de 50 % des cas lorsqu'on la recherche. Cinq à 10 % des patients développent une atteinte respiratoire cliniquement significative.

Les atteintes respiratoires sont également variées mais les plus fréquentes sont :

– toux chronique rapportée à l'infiltration inflammatoire de l'arbre bronchique. Les corticoïdes inhalés sont peu efficaces ;

– bronchiolites de différents types (constrictive, oblitérante, lymphocytaire) avec ou sans dilatations des bronches ;

– pneumopathies interstitielles diffuses, dont l'aspect habituel est celui d'une PINS, mais des pneumopathies interstitielles lymphoïdes sont possibles ;

– kystes pulmonaires habituellement asymptomatiques, de taille variable, parfois associés à une pneumopathie interstitielle lymphoïde ;

– amylose pulmonaire de type AL, réalisant des nodules pulmonaires, plus rarement une pneumopathie infiltrante ;

– lymphome pulmonaire non hodgkinien de type MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) réalisant des nodules pulmonaires ou des opacités alvéolaires chroniques. Une amylose pulmonaire est parfois associée.

Myopathies inflammatoires

La polymyosite (PM) et la dermatomyosite (DM) sont classées avec les connectivites et s'associent fréquemment à une atteinte respiratoire, notamment lorsqu'il existe des auto-anticorps antisynthétases (dont l'anticorps anti-Jo1 est le plus fréquent). Il arrive qu'il n'y ait pas d'atteinte musculaire détectable lors du diagnostic ; on parle alors de dermatomyosite sine myositis. Il est indispensable de rechercher un cancer lors du diagnostic initial, et le cancer bronchique est un des plus fréquemment observés.

L'atteinte pulmonaire habituelle est une pneumopathie interstitielle diffuse d'évolution subaiguë. Le substrat anatomopathologique est la PINS, fréquemment associée à une pneumopathie organisée. L'évolution sous corticoïdes et immunosuppresseurs est le plus souvent favorable mais jusqu'à 30 % des patients peuvent évoluer vers une fibrose pulmonaire mortelle.

L'atteinte des muscles respiratoires est fréquente et parfois au premier plan, responsable d'une insuffisance respiratoire restrictive, qui contraste avec des opacités parenchymateuses peu étendues. De même, une atteinte myocardique peut contribuer à la dyspnée. Les fausses-routes liées à l'atteinte des muscles pharyngés peuvent être la source d'infections respiratoires.

Connectivite mixte

La présence d'anticorps anti-RNP est nécessaire au diagnostic de connectivite mixte. Les manifestations systémiques associent les atteintes habituellement observées au cours du lupus, de la sclérodermie et des myopathies inflammatoires. C'est également le cas des atteintes respiratoires.

POUR EN SAVOIR PLUS

Antin-Ozerkis D, Evans J, Rubinowitz A, Homer RJ, Matthay RA. Pulmonary manifestations of rheumatic arthritis. Clin Chest Med, 2010, *31* : 451-478.

Crestani B. The respiratory system in connective tissue disorders. Allergy, 2005, *60* : 715-734

ATTEINTE PULMONAIRE DES MALADIES INFLAMMATOIRES DU TUBE DIGESTIF

C. Taillé et B. Crestani

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC). Ces deux maladies sont bien distinctes dans leur présentation clinique et histologique ainsi que dans les anomalies de l'immunité innée et acquise qui leur sont associées, bien qu'elles aient comme caractéristique commune l'inflammation chronique du tube digestif. L'une comme l'autre pourraient résulter de l'association d'une prédisposition génétique et de facteurs environnementaux, notamment microbiens.

Les MICI sont associées dans plus de 25 % des cas à des manifestations systémiques extradigestives. Les atteintes respiratoires sont parmi les plus rares, elles doivent toujours faire discuter en premier lieu une complication des traitements (infections ou toxicité médicamenteuse). La survenue des manifestations pulmonaires considérées comme spécifiques est indépendante de la durée d'évolution ou de l'activité de la maladie digestive, puisqu'elles surviennent pour 60 % d'entre elles dans les périodes de rémission de l'atteinte digestive. Il n'y a pas actuellement d'explication physiopathologique satisfaisante à ces atteintes pulmonaires survenant au cours des MICI, même si l'on évoque classiquement l'origine embryonnaire commune de l'épithélium colique et bronchique (dérivant de l'estomac primitif) et le rôle du tissu lymphoïde associé aux muqueuses.

ANOMALIES DES EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES

Un trouble ventilatoire obstructif est observé chez près de 45 % des patients atteints de MICI, mais ceci ne semble pas différent d'une population appariée sur l'âge, le sexe et le tabagisme. L'hyperréactivité bronchique serait également plus fréquente. Près de 50 % des patients atteints de MICI sans symptômes respiratoires auraient un TLCO anormal, notamment au cours des phases d'activité de la maladie digestive. Certaines de ces altérations du TLCO peuvent être rapportées à des pathologies interstitielles, notamment des alvéolites lymphocytaires

CD4 asymptomatiques, mais doivent faire également évoquer une pathologie thromboembolique dont la fréquence est augmentée au cours des MICI.

ATTEINTE DES VOIES AÉRIENNES

C'est la plus fréquemment observée, représentant près de 40 % des atteintes respiratoires des MICI. Elle s'observe le plus souvent chez des patients atteints de MC, principalement des femmes. Elle peut toucher l'ensemble de l'arbre respiratoire, du nez aux bronches, avec une préférence cependant pour les grosses voies aériennes. Des atteintes naso-sinusiennes, des sténoses laryngées, trachéales et bronchiques, des dilatations des bronches avec infections récidivantes ont été décrites. L'atteinte bronchiolaire (bronchiolite constrictive, mais surtout bronchiolite granulomateuse) précède, dans 30 % des cas, les signes digestifs, contrairement à l'atteinte des bronches proximales qui est en général révélée après la maladie digestive. Certaines de ces atteintes sont traitées avec succès par les corticoïdes inhalés. Enfin, l'asthme, tout comme l'allergie, seraient plus fréquents au cours des MICI.

PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE DIFFUSE

La détection d'une pneumopathie interstitielle diffuse chez un patient atteint de MICI doit avant tout faire rechercher une complication des traitements médicamenteux : pneumopathie médicamenteuse sous sulfasalazine ou mésalazine, granulomatose sous anti-TNF, infection opportuniste (notamment tuberculose ou infection fongique sous anti-TNF), plus rarement lymphome favorisé par l'immunosuppression. Néanmoins, des atteintes spécifiques ont été décrites, principalement au cours de la MC : la pneumopathie organisée est la plus fréquemment rencontrée, mais des cas anecdotiques de pneumopathie interstitielle desquamative, de pneumopathie interstitielle non spécifique, de pneumopathie éosinophile ont également été décrits. Les nodules sont rares au cours des MICI ; ils doivent faire systématiquement rechercher un cancer bronchique dont le risque est augmenté dans cette population. Ces atteintes pulmonaires sont souvent améliorées par la corticothérapie générale mais aussi par les traitements spécifiques de l'atteinte digestive, notamment les anti-TNF. Enfin, l'association entre MICI et sarcoïdose a été rapportée à plusieurs reprises et pourrait être liée à des polymorphismes génétiques communs (NOD2, récepteur de l'IL-23).

POUR EN SAVOIR PLUS

BLACK H, MENDOZA M, MURIN S. Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease. Chest, 2007, *131* : 524-532.
KHOR B, GARDET A, XAVIER RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature, 2011, *474* : 307-317.
KUZELA L, VAVRECKA A, PRIKAZSKA M et al. Pulmonary complications in patients with inflammatory bowel disease. Hepatogastroenterology, 1999, *46* : 1714-1719.

ATTEINTE PULMONAIRE DES VASCULARITES SYSTÉMIQUES

R. Borie et B. Crestani

Les vascularites sont définies par une inflammation des vaisseaux sanguins avec infiltration pariétale par des cellules inflammatoires. Les manifestations cliniques sont en rapport avec une occlusion de la lumière vasculaire par une thrombose ou une prolifération intimale. Les vascularites sont classées selon la classification de Chapel Hill en fonction des manifestations cliniques, de la taille et la nature des vaisseaux atteints, de la présence et du type d'anticorps antineutrophile cytoplasmatique (ANCA) et de l'examen histologique : nature de l'infiltrat, présence de granulome et éventuel dépôt en immunoglobuline.

ANCA

Les ANCA sont des auto-anticorps dirigés contre des constituants du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles. Ils sont dépistés par des techniques d'immunofluorescence permettant de différencier les cANCA (fluorescence cytoplasmique) des pANCA (périnucléaires). Ils sont ensuite caractérisés par ELISA. Les deux principales protéines reconnues sont la protéinase 3 (PR3) et la myéloperoxidase (MPO). Les autres (élastase, lactoferrine, cathepsine G, ou *bactericidal permeability increasing protein* [BPI]) ont une valeur clinique discutée.

GRANULOMATOSE AVEC POLYANGÉITE (MALADIE DE WEGENER)

La granulomatose avec polyangéite (GAP) est la plus fréquente des vascularites avec une prévalence d'environ 100 cas par millions d'habitants. L'âge moyen de survenue est compris entre 40 et 50 ans sans prédominance de sexe.

L'atteinte pulmonaire est présente chez plus de 80 % des patients. La symptomatologie est peu spécifique et l'atteinte pulmonaire est parfois asymptomatique. Une hémoptysie est présente dans 40 % des cas.

Le scanner thoracique peut mettre en évidence de manière variées et fluctuante des nodules pouvant s'excaver quand ils sont supérieurs à 2 cm et des opacités en verre dépoli évoquant une hémorragie intra-alvéolaire. Plus rarement, les opacités sont à type de condensation et peuvent comporter un bronchogramme aérique ou s'excaver. Des adénopathies médiastinales sont présentes dans 20 % des cas et un épanchement pleural dans 5 à 20 % des cas.

La fibroscopie bronchique peut mettre en évidence une inflammation, une ulcération, une sténose, et un bourgeon à tous les niveaux de l'arbre trachéobronchique. Les biopsies permettent exceptionnellement (10 % des cas seulement) d'obtenir un diagnostic histologique. Le lavage broncho-alvéolaire peut mettre en évidence une hémorragie intra-alvéolaire ou une infection opportuniste favorisée par le traitement immunosuppresseur.

L'atteinte ORL est présente dans 90 % des cas. Il s'agit typiquement d'une rhinite crouteuse ulcérative et destructrice. Il s'y associe fréquemment une atteinte des sinus et de l'oreille. Une atteinte rénale est présente dans 50 à 90 % des cas, allant de l'hématurie isolée à l'insuffisance rénale aiguë, nécessitant la réalisation d'une biopsie rénale. Les manifestations articulaires, cutanéo-muqueuses, neurologiques ou cardiaques sont plus rares

L'examen histologique retrouve une vascularite nécrosante granulomateuse. Une de ces caractéristiques peut manquer en fonction du temps et de la localisation de la maladie.

Il existe des cANCA anti-PR3 dans près de 90 % des cas, mais moins fréquemment dans les formes localisées de la maladie.

Le traitement repose sur les immunosuppresseurs associant des corticoïdes et du cyclophophamide relayé par de l'azathioprine ou du méthotrexate éventuellement associé à du Rituximab. Un traitement prophylactique par cotrimoxazole est toujours associé.

POLYANGÉITE MICROSCOPIQUE

La polyangéite microscopique (PAM) est une vascularite nécrosante des petits vaisseaux. L'âge de survenue est en moyenne de 65 ans avec une prédominance masculine.

L'atteinte rénale, présente dans 90 % des cas, provoque une insuffisance rénale avec protéinurie et hématurie sans syndrome néphrotique. La biopsie retrouve une glomérulonéphrite nécrosante segmentaire et focale pauci-immune.

L'atteinte pulmonaire présente dans 30 % des cas est une hémorragie intra-alvéolaire formant alors un syndrome pneumo-rénal. Des localisations gastro-intestinales, cutanées, ORL, oculaires, articulaires sont possibles. Il peut s'y associer une altération de l'état général avec fièvre et perte de poids.

Des pANCA de type anti-MPO sont présents dans 60 à 75 % des cas.

Le traitement dépend du score pronostique appelé « *five factor score* » (FFS) comprenant la protéinurie, l'insuffisance rénale, une cardiopathie et les atteintes gastro-intestinales et neurologiques centrales de la PAM. L'âge et les atteintes ORL pourraient influer le pronostic. Le traitement repose sur les corticoïdes associés à du cyclophosphamide dans les formes de moins bon pronostic.

SYNDROME DE CHURG ET STRAUSS

Le syndrome de Churg et Strauss est une vascularite nécrosante des petits et moyens vaisseaux caractérisée par la présence d'un asthme avec hyperéosinophilie.

Le syndrome de Churg et Strauss est rare (prévalence estimée à 10 cas par millions d'habitants), avec un âge de survenue en moyenne à 40 ans sans prédominance de sexe.

Il se manifeste typiquement chez des patients asthmatiques avec une hyperéosinophilie en général supérieure à 1 500/mm^3 par d'autres localisations de la vascularite : multinévrite, purpura, atteinte cardiaque, signes généraux. Il existe fréquemment des signes ORL associés.

Le scanner thoracique peut mettre en évidence des opacités nodulaires ou des infiltrats alvéolaires, plus rarement des signes évoquant une hémorragie intra-alvéolaire.

Des pANCA de type anti-MPO sont présents chez environ 40 % des patients plus particulièrement chez ceux avec une multinévrite, une hémorragie intra-alvéolaire ou une néphropathie glomérulaire mais sans cardiopathie suggérant deux formes distinctes de la maladie.

Les traitements reposent sur les corticoïdes éventuellement associés au cyclophosphamide en fonction du FFS. La survie globale est bonne avec cependant un risque d'asthme et de trouble ventilatoire obstructif persistant.

MALADIE DE BEHÇET

La maladie de Behçet touche essentiellement les populations de la route de la soie (avec un âge de survenue moyen à 25 ans).

Les manifestations cliniques caractéristiques sont une aphtose bipolaire (indispensable au diagnostic), une uvéite, des pseudo-folliculites, un érythème noueux, des ulcérations iléo-caecales, et des atteintes neurologiques. Il existe un risque de survenue de thromboses veineuses ou artérielles rarement emboligènes. Les signes généraux sont rares.

Moins de 10 % des patients présentent une atteinte pulmonaire. Il peut s'agir d'embolie pulmonaire ou thrombose pariétale, mais surtout d'anévrismes artériels pulmonaires avec un risque d'hémoptysie et de rupture. Le syndrome de Hughes-Stovin caractérisé par des anévrismes artériels pulmonaires sans les autres signes de la maladie de Behçet pourrait en être une forme clinique.

Le traitement des anévrismes pulmonaires repose sur les corticoïdes et les immunosuppresseurs.

MALADIE DE TAKAYASHU

La maladie de Takayashu est une vascularite des gros vaisseaux touchant préférentiellement les femmes d'origine japonaise de 30 ans à l'origine d'atteinte aortique coronaire et exceptionnellement artérielle pulmonaire pouvant être responsable des sténoses et d'hypertension artérielle pulmonaire.

POUR EN SAVOIR PLUS

HOFFMAN GS, KERR GS, LEAVITT RY et al. Wegener granulomatosis : an analysis of 158 patients. Ann Intern Med, 1992, *116* : 488-498.

CORDIER JF, VALEYRE D, GUILLEVIN L, LOIRE R, BRECHOT JM. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. Chest, 1990, *97* : 906-912.

SABLE-FOURTASSOU, R, COHEN P, MAHR A et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. Ann Intern Med, 2005, *143* : 632-638.

GUILLEVIN L, PAGNOUX C, SEROR R et al. The Five-Factor Score revisited : assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. Medicine (Baltimore), 2011, *90* : 19-27.
UZUN O, AKPOLAT T, ERKAN L. Pulmonary vasculitis in Behçet disease : a cumulative analysis. Chest, 2005, *127* : 2243-2253.

HÉMORRAGIE INTRA-ALVÉOLAIRE

R. Borie et B. Crestani

L'hémorragie intra-alvéolaire (HIA) est définie par la présence de sang dans les alvéoles. Elle s'oppose aux hémorragies d'origine bronchique beaucoup plus fréquentes mais de mécanisme physiopathologique très différent.

Le diagnostic est évoqué devant des infiltrats pulmonaires et une anémie. L'hémoptysie est absente chez un tiers des patients. C'est le lavage broncho-alvéolaire qui permet le diagnostic en montrant la présence soit d'hématies, soit de sidérophages (macrophages chargés de fer, colorés en bleu par la coloration de Perls) qui apparaissent 2 à 3 jours après le début du saignement et persistent pendant plusieurs semaines. Le score de Golde évalue à la fois le pourcentage de sidérophages et l'intensité de la charge en hémosidérine. L'HIA est alors définie par un score de Golde supérieur à 100.

On distingue les causes d'HIA immunes et non immunes.

ÉTIOLOGIES NON IMMUNES

L'étiologie la plus fréquente d'HIA est l'insuffisance cardiaque gauche. Elle correspond probablement à au moins la moitié des cas. L'insuffisance cardiaque peut être systolique ou diastolique. Le diagnostic est en général aisé sur les données cliniques et radiographiques, et l'évolution sous diurétiques, parfois aidé du dosage du BNP et d'une échographie cardiaque. En dernier recours, la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit met en évidence une augmentation de la pression capillaire pulmonaire. Le traitement de l'HIA repose sur le traitement de l'insuffisance cardiaque. Une anomalie de l'hémostase (anticoagulants, antiagrégants) peut être en cause. Les troubles de l'hémostase (accident des anticoagulants ou des antiagrégants, thrombopénies sévères) doivent être recherchés systématiquement.

Les causes infectieuses correspondent à environ 4 % des HIA. La présence d'une pneumopathie infectieuse associée à une HIA doit soulever l'hypothèse d'une infection à staphylocoque doré sécréteur de toxine de Panton-Valentine. Le germe est alors résistant à la méthicilline dans la moitié des cas et l'antibiothérapie probabiliste doit en tenir compte. L'association d'une cytolyse hépatique et d'une insuffisance rénale à une HIA doit faire suspecter une leptospirose.

Toute inhalation de toxique peut être responsable d'une HIA. Les plus fréquemment en causes sont les isocyanates et la cocaïne. De nombreux médicaments peuvent être responsables d'une HIA qui peut être isolée ou accompagnée d'autres lésions pulmonaires. Les médicaments les plus fréquemment en causes sont l'amiodarone, la D-pénicillamine ou la nitrofurantoine. Le traitement repose alors en général sur les corticoïdes. Une HIA est aussi possible après une radiothérapie, une greffe de moelle ou une transplantation pulmonaire.

Enfin, l'hémosidérose idiopathique pulmonaire est définie par une HIA répétée et l'absence de toute autre étiologie. Ce syndrome est très rare et survient dans 80 % des cas chez l'enfant. Il peut être responsable de fibroses pulmonaires.

ÉTIOLOGIE IMMUNES

Les étiologies immunes correspondent à environ 20 % des HIA.

Les HIA d'origine immune sont la plupart du temps secondaires à une vascularite. Les vascularites les plus souvent en causes sont la polyangéite microscopique et la granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener). Plus rarement, il s'agit d'une vascularite induite par une cryoglobuline, ou d'une capillarite dans le contexte d'un lupus érythémateux aigu disséminé. Les autres vascularites peuvent, de manière moins fréquente, être responsables d'hémoptysie. Le traitement repose sur des corticoïdes souvent associés à des immunosuppresseurs. Des échanges plasmatiques peuvent être discutés en fonction des étiologies.

Le syndrome de Goodpasture est lié à la présence d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire la plupart du temps présent dans le sérum, mais parfois d'expression limitée au rein ou au poumon. Des ANCA sont fréquemment associés. Il est alors nécessaire de faire un marquage spécifique des prélèvements histologiques. L'atteinte rénale est responsable d'une glomérulonéphrite rapidement progressive. Une atteinte pulmonaire sous la forme d'une HIA s'observe essentiellement en cas de tabagisme ou d'exposition à des toxiques (inhalation

d'hydrocarbures par exemple). Le traitement repose sur les corticoïdes et les échanges plasmatiques.

POUR EN SAVOIR PLUS

de Prost N, Parrot A, Picard C et al. Diffuse alveolar haemorrhage : factors associated with in-hospital and long-term mortality. Eur Respir J, 2010, *35* : 1303-1311.

Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. Chest, 2010, *137* : 1164-1171.

Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. Ann Intern Med, 2001, *134* : 1033-1042.

Miwa S, Imokawa S, Kato M et al. Prognosis in adult patients with idiopathic pulmonary hemosiderosis. Intern Med, 2011, *50* : 1803-1808.

Chapitre 15

Pathologie iatrogène

P. Bonniaud, G. Beltramo,
A. Roche et M. Blanc-Caille

ATTEINTES RESPIRATOIRES INDUITES PAR LES MÉDICAMENTS

Les médicaments responsables sont nombreux et les tableaux radio-cliniques multiples. Ce chapitre a pour but d'ouvrir l'esprit à ce pan immense de la pathologie respiratoire et de proposer une démarche rigoureuse indispensable.

QUELLES ATTEINTES RESPIRATOIRES ?

Toutes peuvent se rencontrer. Par ordre de fréquence :

– atteintes interstitielles (« pneumopathies médicamenteuses »), de loin les plus fréquentes. Elles peuvent être de présentation plus ou moins aiguë et sévère (par exemple amiodarone, méthotrexate) sous forme d'œdème pulmonaire (aspirine, hydrochlorothiazide, transfusion de dérivés sanguins [TRALI, *transfusion related acute injury*]), d'hémorragie alvéolaire ou plus progressive (par exemple amiodarone, nitrofurantoïne). Parfois, le tableau est celui d'une pneumopathie organisée migrante ou encore de nodule ;

– atteintes pleurales (± péricardique) à type d'épanchement ou de fibrose ;

– voies aériennes, notamment bronchospasme, angio-œdèmes ou bronchiolite ;

– maladies vasculaires, emboliques et également l'HTAP ;

– certains médicaments peuvent être à l'origine d'atteintes neurologiques, musculaires ou encore de maladies plus générales avec une

atteinte pulmonaire associée (lupus induits, vascularites, DRESS [*drug, rash, eosinophilia, systemic symptoms*]).

Les différents tableaux peuvent être retrouvés sur le site pneumotox.

QUELS MÉDICAMENTS ET QUELLES VOIES D'ADMINISTRATION ?

Plus de 350 médicaments sont répertoriés et la liste s'allonge très régulièrement. Il faut également penser aux drogues illicites (cocaïnes, amphétamines, injections variées [talc, silicone]).

Toutes les voies d'administration sans exception peuvent être responsables (exemple des collyres bêtabloquants et asthme, BCG thérapie intravésicale et pneumopathie interstitielles, asthme à l'aspirine et AINS pommade, méthotrexate intrathécal, stent actif, etc.). Il faut donc les chercher lors de l'interrogatoire.

FACTEURS DE RISQUE

Il y a très peu de facteurs de risque favorisant le développement d'une pathologie respiratoire iatrogénique (Tableau 15-I).

Tableau 15-I **Exemples de facteurs de risque favorisant le développement d'une pathologie respiratoire iatrogénique.**

Facteurs de risque	Exemples
Toxicité dose-dépendante (cependant, des toxicités ont été décrites à faibles doses pour tous)	Amiodarone, bléomycine (500 unités), carmustine (BCNU) (1 500 mg/m^2), mitomycine (50 mg/m^2) ou radiothérapie
Voie veineuse et/ou rapidité d'administration	Bléomycine, amiodarone, salbutamol
Association de médicaments pneumotoxiques	Association de chimiothérapies, association radiothérapie/chimiothérapie
FIO_2 élevée	Chimiothérapies, amiodarone, radiothérapie
Terrain génétique, éthnie	Acétyleurs lents, HLA PID chez les patients japonais sous gefitinib
Pathologie sous-jacente, elle-même responsable d'atteinte pulmonaire	Polyarthrite rhumatoïde, pneumonectomie
Réintroduction médicamenteuse (volontaire sous surveillance médicale stricte ou accidentelle)	Habituellement non recommandée

DIAGNOSTIC POSITIF

Il est nécessaire :

– de toujours avoir à l'esprit la possibilité d'une manifestation iatrogénique afin de ne pas laisser en place un médicament pneumotoxique délétère ;

– mais de toujours exclure soigneusement les autres diagnostics et notamment infectieux, cardiaques et néoplasiques.

Ainsi, il faut systématiquement se poser et répondre successivement à chacune des questions du tableau 15-II.

TABLEAUX CLASSIQUES À NE PAS MANQUER

Les tableaux présentés ici sont parmi les plus classiques ou les plus fréquemment rencontrés ; cette liste est par nature non exhaustive. À nouveau, il est indispensable de réaliser une recherche dans la littérature par le biais d'une librairie en ligne comme PubMed. Cette analyse est facilitée et guidée par le site pneumotox avec lequel la recherche peut s'effectuer par médicament ou par tableau clinico-radiologique (Figure 15-1).

Devant une pathologie interstitielle diffuse (PID)

La plupart des tableaux cliniques avec une atteinte interstitielle radiologique peuvent se rencontrer dans un contexte iatrogénique.

• **Patient « cardiaque »** : amiodarone. La présentation est insidieuse, progressive sur quelques mois ou aiguë et bruyante, simulant une pneumonie infectieuse. À l'imagerie, on peut voir des opacités diffuses, parfois unilatérales ou prédominantes d'un côté à type d'opacités alvéolaires parfois migrantes, d'épaississement interlobulaire, de nodules, de masse ou encore de fibrose. L'atteinte pleurale est fréquente. L'altération du TLCO est souvent marquée et le LBA est neutrophilique, lymphocytaire, mixte ou normal. La présence de macrophage spumeux témoigne de l'imprégnation du médicament mais pas de sa toxicité. Les corticostéroïdes sont souvent rapidement nécessaires et leur décroissance doit être très prudente et lente (souvent plusieurs mois) car les rechutes sont fréquentes malgré l'arrêt du médicament.

Beaucoup plus rarement, les IEC, les statines ou les bêtabloquants, dont le taux de prescription est considérable, peuvent être responsables de PID. Les anticoagulants ou antiagrégants (abciximab) peuvent être exceptionnellement responsables d'hémorragies alvéolaires.

• **Patient traité pour un cancer** : la liste des traitements anticancéreux responsables de PID sévères évoluant rapidement vers le SDRA est

Tableau 15-II **Questions à poser pour établir le diagnostic d'atteinte respiratoire induite par les médicaments.**

	Questions/Démarche	Remarques
1	**Exposition à un médicament pneumotoxique ?** Enquête minutieuse Facile si un seul médicament pneumotoxique Souvent plusieurs (pathologie cardiovasculaire, néoplasie)	Attention aux médicaments occasionnels, tisanes (par exemple, herbes asiatiques) Prise de stupéfiants non rapportée Toxicité non corrélée au service médical rendu et à la toxicité apparente habituelle
2	**Délai d'exposition ?** Essentiel au diagnostic même si parfois difficile (enquête auprès du généraliste et du pharmacien habituels) Habituellement après quelques semaines à quelques mois depuis le début du traitement Le patient prend toujours le médicament suspect	Parfois chronologie très suggestive AINS et syndrome de Fernand Widal (min à h) Hydrochlorothiazide et OAP (min) Minocycline et DRESS à 3 semaines Plus rarement médicament déjà stoppé Amiodarone (plusieurs semaines) Fibroses tardives des chimiothérapies *Radiation recall*
3	**Tableau radio-clinique compatible ?** Avec ce qui est décrit dans la littérature concernant le médicament suspecté : liste des médicaments pneumotoxiques et tableaux (www.pneumotox.com) complétée d'une recherche bibliographique (PubMed par exemple) Examens complémentaires souvent peu utiles	Tests sanguins peu utiles hormis hyperéosinophilie sanguine EFR variables en fonction du tableau mais non spécifiques d'une toxicité En cas de PID la biopsie pulmonaire n'est pas recommandée le plus souvent car non pathognomonique Patch-tests si toxidermie associée

Tableau 15-II *(suite)*

	Questions/Démarche	Remarques
4	**Exclusion d'un autre diagnostic ?** Étape essentielle Les diagnostics différentiels dépendent du tableau clinique	Devant une PID, toujours se méfier : – des infections (*Pneumocystis jiroveci*) : c'est la raison essentielle pour réaliser le LBA – d'une insuffisance cardiaque : NT-proBNP, test aux diurétiques – d'une pathologie sous-jacente et, en particulier, connectivites (PR), pathologies cardiaques et néoplasiques (lymphangite)
5	**Amélioration à l'arrêt du traitement suspect ?** Habituellement l'arrêt du médicament est suivi d'une amélioration Cette amélioration est importante pour confirmer le diagnostic	Après avis auprès du spécialiste ayant prescrit le médicament si celui-ci apparaît indispensable (par exemple, amiodarone et troubles du rythme) Arrêt des plus suspects en premier, des médicaments non essentiels, et de tous les médicaments suspects si le tableau est sévère En cas de PID sévère : corticoïdes souvent administrés. L'efficacité du retrait du médicament est plus difficile à évaluer Certains tableaux vont persister plusieurs semaines après l'arrêt du médicament (DRESS)
6	**Récidive des symptômes après réintroduction ?** Probablement le meilleur test diagnostique, la réintroduction n'est cependant pas recommandée le plus souvent	Réintroduction souvent dangereuse, parfois létale Des réactions croisées avec la même classe pharmacologique existent (par exemple, toux aux IEC)

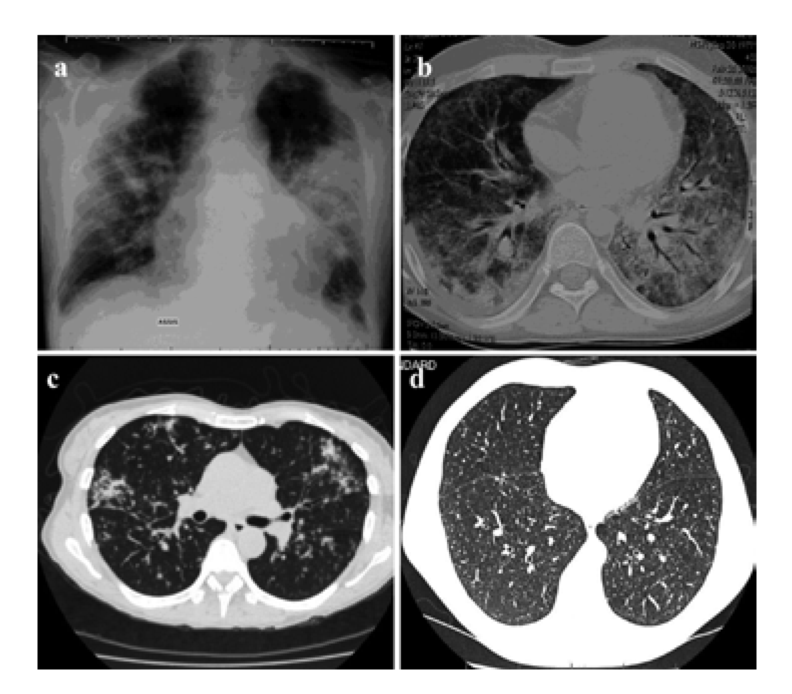


Figure 15-1 **A.** Pneumopathie due à la cordarone chez un patient de 88 ans. L'évolution sera favorable sous corticothérapie. **B.** Détresse respiratoire chez un patient sous méthotrexate. Le diagnostic retenu après LBA sera une pneumocystose. **C.** Tableau de granulose pulmonaire sarcoïdose-*like* chez une patiente sous interféron α pour traiter une hépatite C. L'arrêt du médicament permettra la disparition des symptômes respiratoires et des images anormales. **D.** Dyspnée et syndrome micronodulaire quelques jours après BCG-thérapie intravésicale pour un cancer de la vessie.

longue et ne se limite pas à la bléomycine. Souvent, plusieurs chimiothérapies ont été utilisées, parfois en association avec une radiothérapie. Le retrait du (des) médicament(s) suspectés et la corticothérapie ne permettent pas toujours une amélioration et encore moins souvent une guérison. L'évolution vers une fibrose est possible.

• **Patient sous antibiotiques** : la nitrofurantoïne utilisée séquentiellement pour traiter des infections urinaires peut induire des PID bruyantes parfois associées à une hépatite et à la présence d'ANA. Le non-diagnostic et la poursuite du médicament peuvent être responsables d'un véritable SDRA. La minocycline utilisée dans le traitement

de l'acné juvénile peut induire des pneumopathies à éosinophiles ou des tableaux plus généraux (DRESS).

• **Patient traité pour une polyarthrite rhumatoïde** : la PR est elle-même responsable de PID. Tous les médicaments utilisés dans le traitement de cette maladie peuvent être responsables de PID. Une toux, une fièvre et une dyspnée doivent faire suspecter une pneumopathie au méthotrexate qui peut rapidement s'aggraver avec des opacités le plus souvent diffuses, du verre dépoli ou des nodules. Le LBA est typiquement lymphocytaire. Le retrait du médicament et une corticothérapie sont souvent nécessaires. Les anti-TNF, outre le risque infectieux, sont incriminés dans la genèse de PID de présentations variées.

• **Patient d'hématologie** : les complications iatrogéniques sont considérables avec celles, infectieuses, de l'immunodépression, des chimiothérapies et des nouvelles molécules. Elles ne sont pas limitées au parenchyme mais peuvent atteindre la plèvre ou les bronchioles (bronchiolite après greffe de moelle).

• **Autres catégories de médicaments** : l'interféron α (parfois β), comme les anti-TNF, peut être responsable de granulomatose ressemblant à la sarcoïdose. Parmi les autres traitements « modernes », le rituximab, l'imatinib, le gefitinib et le sirolimus peuvent être responsables de PID. Le problème de l'immunodépression induite par de nombreux médicaments (biothérapies, immunosuppresseurs, corticoïdes) ne doit jamais être négligé. Le cas de la transplantation pulmonaire est évoqué dans le chapitre correspondant.

Devant une atteinte pleurale

Tous les dérivés des ergots de seigle (traitement de migraines, de la maladie de Parkinson ou de troubles de la mémoire) peuvent induire des épaississements pleuraux bilatéraux avec atélectasie par enroulement dans un contexte d'altération de l'état général marqué. L'arrêt du médicament permet une amélioration manifeste mais lente et incomplète. Il faut se méfier d'un lupus induit devant des épanchements lymphocytaires. Le dasatinib, inhibiteur de tyrosine kinase utilisé dans les leucémies myéloïdes chroniques est responsable d'épanchements exsudatifs sévères. Les alkylants peuvent entraîner des fibro-élastoses pleuro-parenchymateuses des sommets très tardives et de pronostic effroyable.

Devant un asthme

Hormis le bronchospasme survenant dans un contexte d'anaphylaxie, l'aspirine et les AINS sont responsables d'asthmes sévères chez les patients intolérants. Les bêtabloquants peuvent aggraver un syndrome obstructif, voire induire un asthme aigu grave parfois mortel.

Devant une toux

La responsabilité des IEC (ceux-ci peuvent être également responsables d'angio-œdèmes) est connue par tous. Celle des autres médicaments est plus exceptionnelle mais doit être recherchée.

Devant une HTAP

Il faut rechercher la prise souvent antérieure d'anorexigènes (aminorex, fenfluramine, dexfenfluramine) mais aussi de benfluorex ou de dasatinib. D'autres médicaments comme les interférons, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou les anti-VEGF sont surveillés. Il faut interroger le patient sur la prise de substances illicites (cocaïne, amphétamines).

Devant une maladie plus générale

Il faut rechercher l'imputabilité d'un médicament devant un lupus, une vascularite (par exemple propylthioruacyl et ANCA, anti-leucotriènes et Churg et Strauss) ou un tableau de DRESS (minocycline, anticonvulsivants, allopurinol, AINS, antidépresseurs, etc.).

CONDUITE À TENIR

• Arrêt du médicament (avis éventuel du spécialiste ayant prescrit le médicament).

• Traitement symptomatique (O_2, β2-mimétiques, ventilation assistée…).

• Discussion d'une corticothérapie orale : dans les atteintes interstitielles sévères, elle sera toujours discutée et souvent mise en place. En cas d'efficacité, comme dans la pathologie de l'amiodarone, la diminuition de la posologie devra le plus souvent être très prudente et progressive.

• Expliquer au patient, lui remettre un document témoignant de la contre-indication définitive du médicament et, en fonction du tableau présenté, à ceux de la même classe.

• Déclaration au centre de pharmacovigilance (Cerfa n° 10011*02). Médecins, dentistes, sages femmes, pharmaciens ont l'obligation de signaler les effets indésirables suivant :

– tout effet indésirable grave (mortel ou susceptible de mettre la vie en danger ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale) ;

– tout effet inattendu (dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le RCP) ;

– mais aussi tout effet qu'il est jugé pertinent de déclarer en dehors de ces définitions.

COMPLICATIONS DE LA RADIOTHÉRAPIE THORACIQUE

La radiothérapie tient une place essentielle dans l'arsenal thérapeutique en oncologie et fait partie du traitement standard des cancers bronchiques en évolution locale ou loco-régionale et inaccessibles à la chirurgie. Les complications thoraciques de la radiothérapie ne sont pas limitées au poumon. Elles peuvent aussi survenir pendant ou après irradiation pour cancers du sein, de l'œsophage, lymphomes ou après une irradiation corporelle totale. Il est nécessaire de toujours avoir ces complications à l'esprit chez un patient ayant fait l'objet dans ses antécédents récents ou lointains d'une radiothérapie thoracique. Elles peuvent survenir de nombreuses années après le traitement de la maladie dont le patient aura guéri.

TECHNIQUES HABITUELLES DE RADIOTHÉRAPIE THORACIQUE

Devant toute suspicion de complication iatrogénique induite par une irradiation thoracique, il est indispensable de prendre contact avec le radiothérapeute et de revoir les champs d'irradiation et les courbes dosimétriques. Il est donc important de les comprendre.

Radiothérapie conformationnelle

Elle a pour but une précision maximale en définissant les volumes irradiés pour une dose donnée, qu'il s'agisse du tissu tumoral ou des organes sains avoisinants. La simulation (ou centrage) s'effectue sur un scanner de dosimétrie. Un histogramme dose-volume est requis. Dans le cas d'une irradiation d'un cancer bronchique, le poumon dit « sain » correspond à la totalité du poumon amputé du PTV (Figure 15-2).

Radiothérapie stéréotaxique

Cette technique de haute précision reposant sur l'utilisation de minifaisceaux convergents est une alternative thérapeutique chez les patients présentant un cancer bronchique inopérable de stade I. Elle délivre une dose équivalente biologique très importante tout en épargnant au maximum les tissus sains avoisinants.

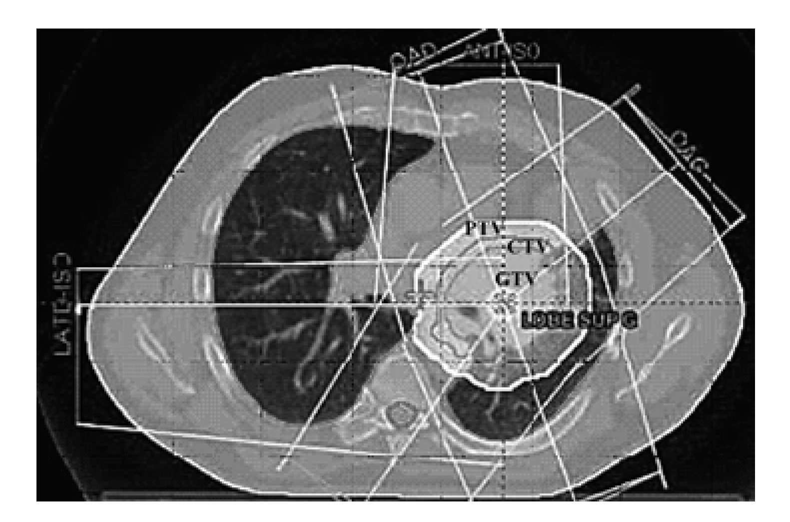


Figure 15-2 **Détermination des volumes cibles.**

– GTV (*gross tumor volume*) : volume tumoral macroscopique.

– CTV (*clinical target volume*) : maladie infraclinique, c'est le GTV + la maladie microscopique (6 mm pour les carcinomes épidermoïdes, 8 mm pour les adénocarcinomes).

– PTV (*planning target volume*) : volume cible prévisionnel qui inclut les incertitudes de mouvements et de reproductibilité technique. La totalité du PTV doit recevoir plus de 95 % de la dose prescrite.

FACTEURS DE RISQUE

Le pourcentage de volume pulmonaire irradié à plus de 20 Gy (V20), à plus de 30 Gy (V30) et la dose moyenne pulmonaire (*mean lung dose* [MLD]) ne doivent pas dépasser respectivement 30 %, 20 % et 10 Gy. Ces chiffres restent cependant théoriques. Le V13 évalue les faibles doses d'irradiation délivrée à un grand volume pulmonaire dans les techniques conformationnelles. Les complications peuvent êtres potentialisées par des traitements concomitants, et notamment certaines chimiothérapies et l'oxygène.

COMPLICATIONS THORACIQUES DE LA RADIOTHÉRAPIE

Atteintes parenchymateuses (Figure 15-3)

• Pneumonies radiques aiguës

– Circonstances : toute irradiation du poumon (essentiellement cancer bronchique).

– Délai : 6 à 12 semaines après la radiothérapie.

– Fréquence : 10 % des patients après une irradiation conformationnelle.

– Signes fonctionnels : dyspnée, toux sèche, fièvre, discrète altération de l'état général.

– Examen clinique : sans particularité, foyer de crépitants et/ou frottement pleural.

– Biologie : syndrome inflammatoire.

– Imagerie : opacités alvéolaires et interstitielles dans les champs d'irradiation. Scanner : images en verre dépoli non systématisées mais respectant les champs d'irradiation.

– EFR : syndrome restrictif pur associé à un trouble du transfert du CO.

– LBA : élimine une étiologie infectieuse et retrouve une alvéolite lymphocytaire (essentiellement TCD4+).

– Traitement : évolution spontanément favorable possible. En cas de symptômes marqués, la pathologie est caractérisée par sa corticosensibilité. Il n'existe pas de données permettant de proposer un schéma thérapeutique. En pratique, une dose d'attaque de corticoïdes à la dose de 1, voire 2 mg/kg, est administrée pendant 15 jours et suivie d'une diminution lente et prudente pour éviter les rechutes.

Plus rarement, les lésions peuvent s'étendre en dehors du champ d'irradiation et atteindre tout le poumon sous la forme d'un SDRA de pronostic alors sombre. Une chimiothérapie concomitante semble favoriser cette évolution.

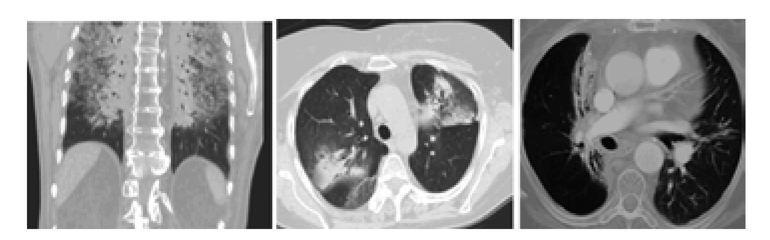


Figure 15-3 **Complications post-radiques.**

De gauche à droite : pneumopathie radique dépassant les champs de RT (cancer de l'œsophage), pneumopathie organisée après irradiation mammaire, fibrose radique dans les champs de RT (cancer bronchique).

• Pneumonie organisée

– Circonstances : après radiothérapie des carcinomes mammaires.

– Délai : en moyenne 12 semaines après l'irradiation (> 2 semaines < 12 mois).

– Fréquence : rare.

– Signes fonctionnels : altération de l'état général, fièvre, toux, depuis plus de 2 semaines.

– Examen clinique : sans particularité ou foyer de crépitants.

– Biologie : syndrome inflammatoire souvent marqué.

– Imagerie : caractéristique avec opacités alvéolaires, périphériques, sous-pleurales, migratrices débutant dans le territoire irradié puis évoluant dans les territoires non irradiés.

– EFR : syndrome restrictif modéré, TLCO souvent normale.

– LBA : hypercellularité avec formule « panachée » et élévation des lymphocytes et des polynucléaires neutrophiles (exceptionnelle prédominance d'éosinophiles). Rapport CD4/CD8 plutôt abaissé.

– Traitement : corticothérapie orale dont la décroissance devra être très progressive avec une surveillance rapprochée. L'utilisation d'azithromycine à faible dose, en association à la corticothérapie, est discutée mais n'a pas fait la preuve de son efficacité.

• Fibroses pulmonaires post-radiques

– Circonstances : toute irradiation du poumon (essentiellement cancer bronchique). Elles peuvent se développer en l'absence préalable de pneumonie radique aiguë.

– Délai : les premiers signes radiologiques apparaissent entre les 6e et 9e mois et se stabilisent après 2 ans.

– Fréquence : fréquemment asymptomatiques alors, elles sont rarement symptomatiques.

– Signes fonctionnels et examen clinique : dépendant de l'étendue et de la localisation.

– Imagerie : polymorphe, les distorsions fibreuses du parenchyme rendent les limites moins nettes que dans les pneumonies radiques aiguës même si elles prédominent dans les champs d'irradiation. Des signes de rétraction, des plaques pleurales et des épanchements pleuraux enkystés peuvent être associés.

– EFR : déficit ventilatoire restrictif dépendant de la sévérité de la fibrose.

– LBA : peu contributif.

– Traitement : pas de traitement efficace hormis symptomatique (par exemple, VNI en cas d'insuffisance respiratoire restrictive).

Atteintes pleurales

Elles sont de plusieurs ordres.

• Simple épaississement pleural dans le territoire irradié.

• Pleurésie radique :

– par obstruction lymphatique. Ces épanchements plutôt exsudatifs et à prédominance lymphocytaire peuvent apparaître dès le 1er mois après la radiothérapie ;

– par hypertension veineuse systémique apparaît en moyenne 6 mois et parfois plusieurs années après une irradiation du médiastin (40 à 60 Gy). Ces atteintes pleurales tardives sont souvent associées à une péricardite constrictive avec ou sans tamponnade, une obstruction de la veine cave supérieure ou une obstruction lymphatique.

• Pachypleurite survenant parfois plusieurs années après la RT parfois responsable de syndrome restrictif sévère.

• Chylothorax, pneumothorax et mésothéliomes radio-induits ont rarement été décrits.

Complications trachéobronchiques

Elles se manifestent par une toux, parfois des expectorations voire des hémoptysies et des surinfections bactériennes. Le contrôle endoscopique est souvent nécessaire. L'utilisation des corticoïdes inhalés est discutée mais n'a pas fait la preuve de son efficacité. Tardivement, des lésions bronchiques à types de DDB localisées peuvent être symptomatiques (hémoptysies).

Autres complications thoraciques

• **Complications œsophagiennes**

– Toxicité aiguë : odynophagie et dysphagie dès la 2e semaine de traitement nécessitant l'introduction d'antalgiques de palier III et plus rarement l'arrêt du traitement. Elle est plus fréquente et majorée lors d'association concomitante à la chimiothérapie. Les symptômes régressent habituellement en quelques semaines après la fin de la RT.

– Toxicité tardive plus rare : sténoses et/ou perte du péristaltisme sur le segment de l'œsophage irradié ; perforations œsophagiennes (irradiation du tiers moyen de l'œsophage responsables de fistules avec la bronche souche gauche). Devant une dysphagie, il faut évoquer les fistules, les sténoses bénignes et une évolution tumorale.

• **Paralysies diaphragmatiques** : elles sont exceptionnelles et peuvent survenir plusieurs années après une radiothérapie du plexus brachial dans un contexte de radiothérapie sus-claviculaire et axillaire (maladie de Hodgkin ou cancer du sein).

• **Tumeurs radio-induites** : mésothéliomes, sarcomes, cancers de l'œsophage et bronchiques décrits longtemps (parfois plus de 20 ans après) après la radiothérapie thoracique.

• **Troubles de la déglutition** : pneumopathies survenant après irradiation d'une tumeur ORL.

• **Infections** : en territoire fibreux, bactériennes ou greffe aspergillaire.

• **Douleurs pariétales et fractures costales** : fréquentes après radiothérapie stéréotaxique.

• **Complications cutanées** : érythème et radio-épithélite précoce ou fibrose, voire calcifications tardives.

• **Complications cardiaques**

Le spectre des dommages radiques cardiaques est variable selon la structure atteinte :

– péricarde : péricardites avec épanchement péricardique chronique symptomatique ou non ;

– myocarde : myocardites, dysfonction cardiaque ;

– endocarde : dommages valvulaires avec sténose progressive et régurgitation ;

– système vasculaire : artérite et atteinte des coronaires, accélération de l'athérosclérose ;

– troubles de conduction et dysautonomie : fibrose des voies de conduction.

SPÉCIFICITÉS DES COMPLICATIONS DE LA RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE

Outre les toxicités pariétales (cutanées, fracture de côtes), il existe des modifications scanographiques spécifiques de cette technique. Le plus souvent asymptomatiques, elles ne nécessitent pas de traitement mais posent des problèmes diagnostiques.

• Les **lésions précoces** (entre 3 et 6 mois) peuvent parfois dépasser les champs :

– opacité en verre dépoli ;

– consolidation limitée associée ou non à du verre dépoli ;

– consolidation diffuse : accroissement diffus et homogène de l'opacité parenchymateuse. Un bronchogramme aérique est souvent présent.

Ces images se résolvent spontanément sans séquelles radiologiques mais évoluent parfois vers une fibrose (6 à 9 mois après).

• Les **lésions tardives** (> 6 mois) :

– fibrose avec perte de volume et bronchiectasies de traction ;

– pseudo-cicatrice (opacité linéaire dans la région de la tumeur avec perte de volume) ;

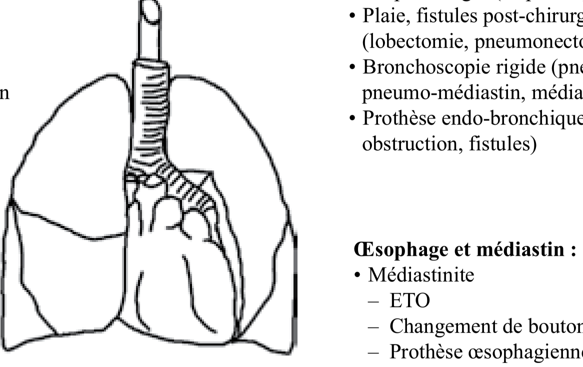


Figure 15-4 **Exemple de iatrogénies secondaires à des gestes ou à des procédures.**

– pseudo-masse tumorale autour de la tumeur dont la taille doit diminuer après douze mois.

• **Diagnostics différentiels** : infection, lymphangite carcinomateuse, atélectasie, recrudescence tumorale. Au TEP-scanner, un hypermétabolisme peut persister pendant des années.

RADIOTHÉRAPIE VECTORISÉE

Des pneumonies interstitielles aiguës avec opacités bilatérales en verre dépoli associées à des épaississements septaux ± une rétraction parenchymateuse ont été décrites après l'administration de ^{131}I pour carcinomes hépatocellulaires non résécables.

COMPLICATIONS DES GESTES ET PROCÉDURES

Le pneumothorax après ponction pleurale exploratrice est un grand classique. Ce n'est pourtant pas la seule complication respiratoire après un geste médical. Il faudra toujours envisager cette possibilité devant toute dégradation clinique chez un patient qui a bénéficié d'une intervention thérapeutique ou diagnostique. La figure 15-4, sans être exhaustive, illustre combien les complications après un geste peuvent être variées.

POUR EN SAVOIR PLUS

Bonniaud P. Pneumologie fondée sur les preuves : actualisations SPLF. Séminaire n° 6. Pathologie pulmonaire médicamenteuse. Rev Mal Respir, 2007, *24* : 1172-1175.

Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. Clin Chest Med, 2004, *25* : 479-519.

Camus P. Pneumopathies médicamenteuses. Rev Prat, 2007, *57* : 2249-2257.

Camus P, Camus C, Bonniaud P. Drug-induced pleural involvment. Informa Healthcare Ed, 2010.

Choi YW, Munden RF, Erasmus JJ et al. Effects of radiation therapy on the lung : radiologic appearances and differential diagnosis. Radiographics, 2004, *24* : 985-997 (discussion 98).

Cottin V, Bonniaud P. Drug-induced infiltrative lung disease. Eur Respir Mon, 2009, *46* : 287-318.

Crestani B, Valeyre D, Roden S, Wallaert B, Dalphin JC, Cordier JF. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome primed by radiation therapy to the breast. The Groupe d'études et de recherche sur les maladies orphelines pulmonaires (GERM"O"P). Am J Respir Crit Care Med, 1998, *158* : 1929-1935.

Gotway MB, Marder SR, Hanks DK et al. Thoracic complications of illicit drug use : an organ system approach. Radiographics, 2002, *22* : S119-135.

Huggins JT, Sahn SA. Drug-induced pleural disease. Clin Chest Med, 2004, 25 : 141-153.

Linda A, Trovo M, Bradley JD. Radiation injury of the lung after stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancer : a timeline and pattern of CT changes. Eur J Radiol, 2011, *79* : 147-154.

SANTÉ PUBLIQUE

Chapitre 16

Prise en charge du sevrage tabagique

M. Matrat

Si le tabagisme régresse progressivement dans la population masculine depuis les 50 dernières années, cette épidémie touche actuellement de plus en plus de femmes, en particulier jeunes. Ainsi, en 1953, 74 % des hommes entre 25 à 34 ans fumaient contre 23 % des femmes du même âge. Plus de 50 ans après, en 2001, pour la même catégorie d'âge, 45 % des hommes fument encore tandis que le pourcentage des femmes fumeuses a augmenté et est passé à 36 %. De ce fait, des actions dans la population féminine sont à réaliser pour les aider à modifier leur comportement et à arrêter de fumer afin de limiter l'épidémie du tabagisme et la survenue de pathologies dans les années à venir. La prise en charge de l'arrêt du tabac a donc toujours toute sa place, quel que soit le sexe de l'individu consultant le pneumologue, et les pathologies liées au tabac seront toujours d'actualité.

QUELLES SONT LES PATHOLOGIES RENCONTRÉES ?

Le tabagisme est pourvoyeur d'un grand nombre de pathologies dont certaines allant jusqu'au décès de l'individu. En 1999, il était ainsi, à lui seul, la cause de 66 000 décès ce qui représentait 21 % des causes de mortalité chez les hommes (pour mémoire, 38 000 décès étaient attribuables en 1995 à l'alcool, soit 14 % des causes de décès liés à cette nuisance).

Chez les hommes, la fraction des décès attribuables au tabac était, en 1999, de 91 % pour le cancer broncho-pulmonaire (36 % pour toute cause de cancer) et de 37 % pour une maladie de l'appareil respiratoire. En l'absence de modification des comportements, ces mêmes pourcentages pourront être constatés dans les années à venir chez les femmes.

Les pathologies respiratoires occasionnées par le tabac ne sont pas uniquement des pathologies à l'origine de cancers ou de décès mais également à l'origine de pathologies dites bénignes et de handicap. Ainsi, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) avec son évolution possible vers l'insuffisance respiratoire en est un exemple. Plus de 80 % des cas de BPCO sont liés au tabac. Entre 6 et 8 % de la population française adulte est concernée par cette pathologie (ministère de la Santé), soit 3,5 millions de personnes dont près de 3 % bénéficient d'une oxygénothérapie et/ou d'une ventilation à domicile. En effet, s'il est considéré qu'un non-fumeur perd en moyenne 30 ml/an de VEMS, un fumeur en perd deux fois plus. Certaines pathologies respiratoires apparaissent quasi exclusivement chez le sujet fumeur : l'histiocytose langerhansienne pulmonaire et les pneumopathies interstitielles desquamantes ou la bronchiolite avec pneumopathie interstitielle. En outre, en cas de tabagisme, des pathologies respiratoires peuvent s'aggraver comme l'asthme ou les infections respiratoires.

QUELS POLLUANTS INCRIMINER ?

La diversité de la composition de la fumée de cigarette avec plus de 4 000 substances différentes permet d'expliquer que le tabagisme altère un grand nombre d'organes et est à l'origine de pathologies diverses, en particulier pour le poumon. Elle contient ainsi des substances irritantes qui altèrent les muqueuses respiratoires et permettent l'atteinte cellulaire, d'autres qui interfèrent avec l'expression d'enzymes impliquées dans le phénomène de détoxification des éléments ou d'enzymes antioxydantes. La fumée de cigarette contient des substances qui vont favoriser l'action des substances cancérogènes et d'autres promotrices du cancer, en particulier en favorisant la formation d'adduits à l'ADN. La fumée de cigarette comporte ainsi plus d'une cinquantaine de substances cancérogènes dont certaines sont des cancérogènes indiscutables chez l'homme pour le poumon (arsenic, béryllium, chrome, nickel, cadmium, hydrocarbures aromatiques polycycliques…).

Les autres formes de tabac, en dehors de la cigarette, sont également concernées par le même type de composition, même si la présence des molécules toxiques et leur pourcentage sont différents si le tabac est fumé ou non (mâché par exemple), selon la forme du tabac (cigarette, cigare, pipe), et s'il est associé ou non à d'autres substances (cannabis, mélasse et autres additifs dans le narghilé). La toxicité du tabac existe qu'il y ait une exposition volontaire (consommation active) ou passive (tabagisme passif). Ainsi, quel que soit le type de tabac consommé, même s'il existe des subtilités dans la fréquence du type de pathologie respiratoire, il n'en demeure pas moins que le risque persiste.

En outre, d'autres substances sont présentes dans la fumée : en particulier, la nicotine est la substance reconnue comme étant à l'origine de la dépendance. Elle est retrouvée quel que soit le type de tabac. La présence de ce type de substance addictive permet d'expliquer que, devenus dépendants, les fumeurs continuent à s'intoxiquer alors qu'ils en connaissent les effets toxiques ou qu'ils souhaitent arrêter de fumer et développent ainsi ultérieurement des pathologies.

QUELS SONT LES OUTILS POUR ARRÊTER DE FUMER ?

Il existe actuellement différentes techniques qui ont fait la preuve de leur efficacité dans l'aide à l'arrêt du tabac. Il s'agit d'une prise en charge médicamenteuse et d'une prise en charge comportementale (thérapies comportementales et cognitives [TCC]) ou psychologique. L'arrêt du tabac étant un processus personnel, plutôt de longue haleine, il importe donc d'interroger systématiquement ses patients sur leur consommation de tabac, de leur rappeler l'importance de l'arrêt du tabac à chaque consultation et des aides qui existent pour atteindre cet objectif (démarche appelée conseil minimal). En l'absence de connaissance des outils thérapeutiques, le patient gagnera à être orienté vers des structures spécialisées où lui sera proposée une stratégie d'arrêt qui lui conviendra, après évaluation de sa dépendance par différents tests (clinique par le test de Fagerström, biologique par la mesure du taux de CO dans l'air exhalé ou la mesure de la cotinine urinaire) et de son état anxio-dépressif. Un suivi permettant la surveillance de la bonne tolérance du traitement prescrit et de son adaptation en fonction des difficultés qu'il aura rencontrées sera mis en place. Les traitements médicamenteux à la disposition du thérapeute sont

les substituts nicotiniques (en patchs pour une délivrance continue de nicotine évitant les états de manque chez les sujets dépendants, et sous forme de gommes, de comprimés ou d'inhaleurs pour gérer une envie ponctuelle en nicotine), des traitements à action psychotrope comme le bupropion et la varénicline. La prise en charge psychothérapique peut être proposée en complément du traitement médicamenteux ou de façon isolée. L'outil psychothérapeutique passe par le perfectionnement de la motivation de l'arrêt du tabac afin de permettre le changement de comportement, par la TCC qui permettra de donner au sujet qui arrête de fumer les moyens pour faire face aux situations critiques qui pourraient l'amener à rechuter. La prise en compte des difficultés autres du patient n'est pas à occulter (traitement d'un éventuel syndrome anxio-dépressif ou d'une dépression, prise en charge des problèmes psychiatriques rencontrés avec certaines substances ou des problèmes psycho-sociaux).

QUI PEUT ARRÊTER DE FUMER ?

Tout individu, pour protéger sa santé et éviter la survenue d'une dépendance, souffrant d'une pathologie ou non liée au tabac, est en droit d'espérer de l'aide pour arrêter de fumer. L'intervention est à réaliser d'autant plus rapidement que l'on sait que la durée d'exposition est plus délétère que la dose consommée. Il convient donc d'effectuer systématiquement le conseil minimal et d'orienter les patients. L'intervention du médecin a un effet positif sur l'arrêt de son patient. En outre, il existe un gain à l'arrêt du tabac vis-à-vis de nombreuses pathologies respiratoires :

– si le VEMS s'altère d'autant plus que le sujet est fumeur, l'arrêt du tabac permet de stopper l'aggravation de l'évolution de ce déclin ;

– le risque de voir survenir une pathologie respiratoire cancéreuse diminue, même si l'arrêt a lieu tardivement. Ainsi, le risque cumulé de cancer broncho-pulmonaire jusqu'à l'âge de 75 ans, en l'absence d'autres causes de cancer du poumon, parmi ceux qui ont continué jusqu'à 75 ans est de 16 %, de 10 % en cas d'arrêt à 60 ans, de 6 % en cas d'arrêt à 50 ans, de 3 % en cas d'arrêt à 40 ans, et de 2 % en cas d'arrêt à 30 ans ;

– en cas d'intervention chirurgicale, quel que soit le motif, l'arrêt du tabac est favorable pour éviter la survenue de complications générales ou chirurgicales (cicatrices, lâchage de sutures, retard de consolidation

osseuse, etc.) ou un risque accru de mortalité périopératoire. Cet arrêt est à programmer au mieux 6 à 8 semaines avant l'intervention chirurgicale afin d'obtenir le sevrage.

Au total, les pathologies liées à la consommation du tabac, quelle que soit sa forme, vont continuer à s'observer chez les fumeurs pour lesquels une aide à l'arrêt du tabac doit être proposée systématiquement. L'arrêt du tabac peut nécessiter d'associer plusieurs outils thérapeutiques (traitement médicamenteux à visée antiaddictive ou à orientation psychotrope selon les situations cliniques rencontrées, traitement de type TCC), en fonction de chacun.

POUR EN SAVOIR PLUS

CONFÉRENCE D'EXPERTS. Tabagisme périopératoire. Les journées de la SFAR, 23 septembre 2005, Paris. Association française de chirurgie, Société française d'anesthésie et de réanimation, Office français de prévention du tabagisme (http://www.oft-asso.fr).

HAUTE AUTORISÉ DE SANTÉ. Stratégies thérapeutiques d'aide au sevrage tabagique. Efficacité, efficience et prise en charge financière. 2006 (www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/strtegies_therapeutiques_daide_au_sevrage_tabagique_avis_de_la_has.pdf).

HILL C, DOYON F. Cancer prevalence in France. Bull Cancer, 2001, *88* : 1019-1022.

HILL C, DOYON F. Frequency of cancer in France. Bull Cancer, 2003, *90* : 207-213.

STEAD LF, BERGSON G, LANCASTER T. Physician advice for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev, 2008, *2* : CD000165.

Chapitre 17

Pathologies respiratoires d'origine professionnelle

P. Andujar

Ce chapitre établit un résumé des principales démarches médico-sociales à proposer au patient et une revue des principales affections respiratoires d'origine professionnelle et de leur(s) étiologie(s).

DÉMARCHES MÉDICO-SOCIALES

OBTENTION D'UNE RECONNAISSANCE EN MALADIE PROFESSIONNELLE

La démarche de déclaration en maladie professionnelle (MP) en vue d'une reconnaissance et d'une indemnisation d'une affection respiratoire d'origine professionnelle est à effectuer par le patient auprès de son organisme de protection sociale couvrant le risque accident de travail/maladie professionnelle (AT/MP).

Les modalités de reconnaissance en MP dépendent du statut socio-professionnel du travailleur.

Le patient salarié peut être affilié au régime général de la Sécurité sociale (RGSS), au régime agricole de la Sécurité sociale (RA), ou à l'un des régimes spéciaux (EDF, SNCF, RATP…). Les salariés du secteur privé dépendent de leur Caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) pour le RGSS ou de la Mutualité sociale agricole (MSA). Les fonctionnaires dépendent de la fonction publique territoriale, d'État ou hospitalière selon leur corps.

Salariés du secteur privé

Un salarié du privé cotisant ou ayant cotisé au RGSS ou RA peut bénéficier de trois modalités différentes de reconnaissance selon les cas.

• Système des tableaux de maladies professionnelles

Dans le système des tableaux des MP, il existe une présomption d'origine. La maladie peut être reconnue comme MP si elle figure sur un des tableaux annexés au code de la Sécurité sociale et respecte les conditions médicales et administratives mentionnées.

Chaque tableau est doté d'un numéro et d'un titre faisant référence au risque et/ou à la pathologie concernée et est constitué de 3 colonnes (Tableau 17-I) :

– colonne de gauche : désignation de la maladie (symptômes ou affection) ;

– colonne du milieu : précise le délai de prise en charge (délai maximal entre la date de fin d'exposition au risque et la première constatation médicale de la maladie). Dans certains cas, une durée minimale d'exposition au risque est précisée ;

– colonne de droite : liste de façon indicative ou limitative les travaux ou les postes susceptibles de provoquer l'affection.

Tableau 17-I **Exemple de tableau de maladie professionnelle (n° 44 du régime général de la Sécurité sociale : « Affections consécutives à l'inhalation de poussières minérales ou de fumées, contenant des particules de fer ou d'oxyde de fer »).**

Désignation de la maladie	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux
– Sidérose : pneumopathie interstitielle chronique par surcharge de particules de fer ou d'oxydes de fer, révélée par des opacités punctiformes diffuses sur des documents radiographiques ou tomodensitométriques ou par des constatations anatomopathologiques lorsqu'elles existent, ces signes ou constatations s'accompagnant ou non de troubles fonctionnels respiratoires – Manifestation pathologique associée : emphysème	35 ans (durée d'exposition d'au moins 10 ans)	Travaux exposant à l'inhalation de poussières minérales ou de fumées, contenant des particules de fer ou d'oxydes de fer, notamment : – extraction, broyage, concassage et traitement des minerais de fer et de l'ocre – polissage avec des abrasifs à base d'oxydes de fer – soudure à l'arc des aciers doux

• Système complémentaire de réparation des MP

– Alinéa 3 : lorsque la maladie est décrite dans un tableau, mais que certains critères administratifs (deuxième et troisième colonnes des tableaux), ne sont pas respectés (non-respect du délai de prise en charge [délai entre la dernière exposition et la première constatation médicale], d'une durée minimale d'exposition, de la liste limitative des travaux). Le dossier est soumis à un Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP) qui statue sur le lien « direct » entre l'exposition et la maladie.

– Alinéa 4 : si aucun tableau ne mentionne l'affection, le CRRMP n'est saisi que lorsque l'affection a entraîné le décès du patient ou que le taux prévisible d'incapacité permanente (IP) est supérieur ou égal à 25 %. Il statue sur l'existence d'une relation « directe et essentielle » entre l'exposition professionnelle et la maladie. Il est important de noter que, dans ce cas il n'existe pas de présomption d'origine.

• En pratique

Le patient ou ses ayants droit doit transmettre à sa CPA :

– un formulaire vert CERFA n° 60-3950 de déclaration de MP ;

– une attestation de salaire ;

– un certificat médical initial (CMI) rédigé par tout clinicien prenant en charge le patient (soit sur formulaire violet CERFA n° 11138*01, soit sur papier libre). Le praticien doit certifier l'existence de la maladie mais il n'est pas nécessaire qu'il ait la certitude de son origine professionnelle. Il doit cependant vérifier que l'affection est mentionnée dans un tableau et que tous les critères médicaux sont présents. Afin de faciliter la procédure de reconnaissance, il est fortement recommandé de se référer aux tableaux de MP.

• À noter

Ces formulaires CERFA sont téléchargeables sur le site www.ameli.fr (http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/formalites/les-maladies-professionnelles/etablir-le-certificat-medical-initial.php).

La CPAM adresse une copie de la déclaration de MP et du CMI (sans le diagnostic) à l'employeur et à l'inspection du travail.

L'obtention de la reconnaissance résulte d'une double enquête, administrative et médicale, visant à confirmer, d'une part, l'exposition à la nuisance et, d'autre part, le diagnostic. L'existence d'antécédents médicaux ou d'un tabagisme pré-existant selon la pathologie ne font pas obstacle à une éventuelle reconnaissance en MP du fait de l'application du principe de présomption d'origine qui prévaut pour toute MP dans le cadre du RGSS ou du RA.

La CPAM dispose d'un délai d'instruction de 3 mois pour se prononcer. Si elle n'est pas en mesure de se prononcer dans ce délai, elle doit informer l'assuré et l'employeur du recours à un délai complémentaire de 3 mois.

• **Bénéfices d'une reconnaissance en MP**

La reconnaissance en MP ouvre droit à diverses prestations :

– prise en charge à 100 % des frais médicaux liés à la MP par la branche AT/MP ;

– indemnités journalières en cas d'arrêt de travail plus avantageuses qu'en maladie ordinaire ;

– indemnisation des séquelles en fonction du taux d'incapacité permanente (IP) qui n'est possible qu'après consolidation : taux d'IP < 10 %, la victime perçoit un capital ; taux d'IP ≥ 10 %, la victime perçoit une rente à vie.

Il faut noter que :

– ces indemnisations sont soumises à l'imposition sur le revenu (50 % du montant) ;

– la consolidation est le moment où, à la suite d'un état transitoire que constitue la période active de soins, la lésion se fixe et prend un caractère permanent. Cette étage permet d'évaluer les séquelles physiques de la pathologie.

Salarié des autres régimes spéciaux et fonctionnaires

Les autres organismes de protection sociale s'appuient de façon générale sur des critères voisins de ceux du tableau de MP du RGSS ou RA. La marche à suivre reste identique avec la rédaction d'un CMI par le médecin et une déclaration par le patient accompagnée du CMI.

Travailleur indépendant (artisan, profession libérale, etc.)

Une reconnaissance en MP ne peut pas être obtenue auprès de leur organisme de protection sociale car celui-ci ne couvre pas le risque professionnel. Seule une souscription volontaire à une assurance spécifique couvrant le risque professionnel peut leur permettre d'être reconnu et indemnisé.

Lorsque la maladie résulte d'une exposition survenue lors d'un précédent emploi en tant que salarié, le patient peut effectuer une démarche de demande de reconnaissance en MP auprès de son organisme de protection sociale actuel qui émettra un refus de prise en charge et communiquera le dossier à l'ancien organisme de protection sociale, auquel il était affilié comme salarié.

AUTRES DÉMARCHES MÉDICO-SOCIALES SPÉCIFIQUES DE L'AMIANTE

• **Demande d'indemnisation auprès du Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante (FIVA)**

Cette prestation est ouverte à toute personne présentant une pathologie respiratoire consécutive à une exposition à l'amiante d'origine

professionnelle ou non, si et seulement si cette exposition est survenue sur le territoire de la République Française.

Le FIVA complète les indemnisations proposées par l'organisme de protection sociale quand la personne est reconnue en MP, ou indemnise intégralement le patient dans les autres cas, avec des montants nettement plus élevés qu'en MP, puisque le FIVA a vocation à tenir compte de l'ensemble des préjudices subis par le patient (patrimoniaux et extrapatrimoniaux).

La demande d'indemnisation est effectuée par le patient (ou le cas échéant par ses ayant droit), doit comprendre :

– formulaires spécifiques (http://www.fiva.fr) à adresser au FIVA ;

– certificat médical, rédigé par tout médecin prenant en charge le patient, mentionnant explicitement l'affection ;

– copie d'une pièce d'identité ;

– relevé d'identité bancaire ou postal ;

– copie de la notification de reconnaissance en MP de son organisme de protection sociale le cas échéant.

Il faut noter que les plaques pleurales, le mésothéliome pleural et les tumeurs pleurales primitives sont des affections valant attestation d'exposition à l'amiante pour le législateur.

• Allocation de cessation anticipée d'activité des travailleurs de l'amiante

Toute personne ayant une MP reconnue pour une affection bénigne ou maligne liée aux expositions antérieures à l'amiante peut demander à bénéficier de cette mesure auprès de sa caisse si elle relève du RGSS ou du RA (disposition non ouverte à ce jour pour les travailleurs indépendants ou les fonctionnaires). Cette allocation est versée jusqu'à son âge théorique de retraite, d'un montant équivalent à 66 % de son salaire (plafonné).

PNEUMOCONIOSES

Les pneumoconioses sont des maladies pulmonaires non tumorales résultant de l'inhalation de particules minérales ou organiques en excluant l'asthme, la bronchite et l'emphysème.

Deux paramètres importants caractérisant un aérosol particulaire sont à prendre en compte : le profil granulométrique (distribution de la taille des particules) et la nature physico-chimique de la particule. Une particule peut être assimilée, quelle que soit sa forme, à une sphère théorique selon sa densité et ses dimensions réelles, permettant ainsi de calculer un diamètre aérodynamique moyen afin de définir des classes

granulométriques. Les particules sont arrêtées selon leur taille dans l'appareil respiratoire comme il suit :

– > 100 µm : au niveau des fosses nasales ;

– 20 à 100 µm : au niveau de la partie supérieure de l'arbre respiratoire ;

– 5 à 20 µm : au niveau de la zone de conduction (trachées et bronches) ;

– < 5 µm (et une faible fraction entre 5 à 10 µm) : au niveau de la zone d'échange (bronchioles respiratoires et alvéoles).

Les conséquences respiratoires d'une rétention particulaire dépendent de la nature de la particule :

– pneumoconioses fibrogènes : principalement dues à l'amiante (asbestose) caractérisée par une fibrose interstitielle diffuse ou à la silice cristalline (silicose) caractérisée par une fibrose nodulaire ;

– pneumoconioses de surcharge : notamment liées à une rétention de particules de fer, titane, charbon, talc, etc., et caractérisées par des anomalies radiologiques et parfois associées à un trouble ventilatoire obstructif (TVO) ;

– pneumoconioses mixtes : cas le plus fréquemment rencontré en milieu professionnel.

PNEUMOCONIOSES FIBROGÈNES

Silicose

Il existe trois types de silice cristalline (quartz, cristobalite et tridymite). Lors du chauffage au-delà de 1 000 °C le quartz peut être transformé en cristobalite, puis en tridymite avec un pouvoir fibrogène croissant. Il est important de noter que la silice amorphe n'est pas fibrogène, mais que son chauffage peut conduire à la formation de cristobalite. Les principaux secteurs et professions exposés à la silice cristalline sont les suivants :

– extraction de roches contenant de la silice cristalline (carrières, forage, perçage de tunnels, concassage, mines de fer, de charbon…) ;

– industrie du verre, de la céramique ;

– travaux de sablage, ponçage ou meulage.

• Diagnostic

La silicose peut être aiguë en cas d'inhalation aiguë et massive de silice cristalline réalisant un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë avec un aspect d'œdème pulmonaire.

Le plus souvent, il s'agit d'une forme chronique, asymptomatique ou se révélant par une toux chronique ou une dyspnée d'effort.

Les lésions radiologiques sont constituées par des micronodules de 1 à 3 mm de diamètre, à distribution lymphatique, prédominant dans les lobes supérieurs. Des adénopathies médiastinales calcifiées ou non sont fréquemment associées. Il y a un trouble ventilatoire restrictif ou mixte et une baisse du TLCO.

• **Évolution**

L'évolution se fait vers la confluence des nodules en masse fibreuse rétractant les structures adjacentes conduisant à des distorsions bronchiques et des lésions d'emphysème paracicatriciel.

• **Complications**

– Nécrobiose aseptique des masses silicotiques.
– Greffe aspergillaire.
– Tuberculose.
– Pneumothorax.
– Insuffisance respiratoire chronique.
– Cœur pulmonaire chronique.

Certaines associations ont été apportées : association à une sclérodermie (syndrome d'Erasmus), à une polyarthrite rhumatoïde (syndrome de Caplan-Colinet) ou au cancer bronchique primitif.

• **Réparation**

Les tableaux 25 du RGSS ou 22 du RA reconnaissent la silicose et le cancer bronchique primitif associé à une silicose histologique ou radiologique.

Pneumoconioses liées à l'inhalation de fibres d'amiante

Le terme amiante désigne un groupe de fibres minérales naturelles comprenant deux familles : les serpentines (chrysolite) et les amphiboles (crocidolite, amosite notamment). Du fait de ces grandes propriétés physico-chimiques (résistance à la chaleur et à la traction et à la friction, bonne résistance aux attaques acides), l'amiante a été très largement utilisée sous des formes diverses (flocage, cordelette, amiante tissée, ou de fibrociment) jusqu'à son interdiction en France au 1er janvier 1997. Les flocages en amiante ont été interdits en France en 1977. Les principales professions exposées à l'amiante sont :

– plombiers et tuyauteurs ;
– tôliers-chaudronniers ;
– soudeurs ;
– monteurs de charpentes et structures métalliques ;
– travailleurs du BTP ;
– travailleurs des chantiers navals ;
– ajusteurs-monteurs et installateurs de machines ;
– manœuvres ;

– ébénistes et menuisiers ;
– électriciens.

Après inhalation, les fibres d'amiante atteignant la région alvéolaire sont phagocytées par des macrophages. Les corps asbestosiques (CA) sont les résidus de fibres d'amiante engainés d'une couche ferroprotidiques visibles en microscopie optique plusieurs dizaines d'années du fait de leur biopersistance. De même, les fibres d'amiante nues peuvent être visualisées et caractérisées en microscopie électronique. L'analyse biométrologique à la recherche de CA dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) ou le parenchyme pulmonaire est réalisée au laboratoire d'étude des particules inhalées (LEPI) et permet de quantifier la rétention pulmonaire.

Les pathologies respiratoires liées à une exposition antérieure à l'amiante ont un temps de latence particulièrement long de plusieurs dizaines d'années, elles se subdivisent en deux groupes :

– pathologies bénignes :
• fibrose interstitielle diffuse (asbestose),
• affections pleurales bénignes : atteinte de la plèvre pariétale (plaques pleurales) ; atteinte de la plèvre viscérale (fibrose de la plèvre viscérale, atélectasies rondes par enroulement, pleurésie exsudative bénigne) ;
– pathologies malignes (cancer bronchique primitif, mésothéliome pleural).

• Réparation

Les tableaux 30/30 bis du RGSS ou 47/47 bis du RA permettent une réparation de ces affections liées à l'amiante.

Asbestose

L'asbestose est une fibrose interstitielle diffuse prédominant aux bases induite par une exposition antérieure intense et prolongée à l'amiante. Initialement localisée en périphérie, elle peut s'étendre progressivement à l'ensemble de l'interstitium pulmonaire. L'association à des plaques pleurales est inconstante.

Son diagnostic repose avant tout sur la confrontation des signes radiologiques avec l'anamnèse.

Elle se manifeste par une toux non productive et une dyspnée. Le signe clinique le plus précoce et le plus constant est la présence de râles crépitants aux bases. Un hippocratisme digital est possible.

La radiographie thoracique peut s'avérer normale. Les signes radiographiques sont de petites opacités réticulées, généralement bilatérales et symétriques prédominant dans les régions basales et sous-pleurales. Dans les formes débutantes, ces images sont difficiles à distinguer de

la trame vasculaire normale. Les opacités en rayon de miel s'observent dans les formes avancées. La tomodensitométrie thoracique retrouve des lignes septales, opacités linéaires de 1 à 2 cm de longueur, prédominant dans les régions postérieures et inférieures, des lignes non septales, plus courtes, correspondant à la fibrose péribronchiolaire, des lignes courbes sous-pleurales, hyperdensités curvilignes situées à proximité de la plèvre et parallèles à la paroi thoracique ; des images en rayon de miel caractérisées par des cavités kystiques de quelques millimètres de diamètre, aux parois épaisses. Des plages pleurales typiques se voient dans 80 % des cas.

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) montrent un trouble ventilatoire restrictif avec une diminution de la TLCO. La présence parfois d'un TVO est décrite mais reste controversée.

Plaques pleurales

Il s'agit des lésions bénignes extrêmement fréquentes correspondant à des plaques fibro-hyalines, d'aspect blanc jaunâtre, plus ou moins calcifiées. Elles surviennent après une latence d'au moins 15 ans après le début de l'exposition à l'amiante, quel que soit le type d'amiante et pour des doses cumulées d'exposition variables, parfois faibles.

Elles n'entraînent le plus souvent aucune symptomatologie (parfois douleur thoracique et dyspnée s'il existe un syndrome restrictif). Souvent difficiles à identifier sur la radiographie thoracique de face, elles sont mieux visualisées sur une tomodensitométrie thoracique qui permet aussi de mieux distinguer plus précisément des épaississements pleuraux diffus, des insertions musculaires ou de la graisse sous-pleurale peuvent les mimer.

Épaississement pleural diffus

Il s'agit d'une fibrose pleurale diffuse souvent associée à une symphyse des deux feuillets pleuraux. Elle survient après une pleurésie bénigne de l'amiante.

Atélectasie ronde par enroulement

Il s'agit d'une opacité dense arrondie bénigne d'allure tumorale réalisée par une atélectasie sous-pleurale. La tomodensitométrie thoracique permet de préciser l'image radiologique et peut faire le diagnostic si l'ensemble des paramètres suivants sont respectés : masse sous-pleurale avec un aspect d'encorbellement réalisant l'aspect de queue de comète, anomalie pleurale en regard (plaque, épaississement, épanchement), perte de volume du poumon adjacent, localisation dans les lobes inférieurs ou les lobes moyens et lingula.

Pleurésie exsudative bénigne

Des pleurésies exsudatives peuvent être observées après un délai variable. Elles régressent spontanément, mais peuvent récidiver, de façon homo- ou controlatérale, ou laisser une séquelle de fibrose pleurale diffuse. La survenue d'un épanchement pleural chez un individu avec une notion d'exposition antérieure à l'amiante doit conduire à la thoracoscopie afin d'éliminer un éventuel mésothéliome.

Pneumoconioses de surcharge

Bérylliose

Les secteurs d'activité les plus touchés sont la fabrication d'alliages, l'industrie nucléaire, électronique ou aéronautique, la fabrication de céramiques, les prothésistes dentaires et l'horlogerie.

Elle réalise un tableau de sarcoïdose avec adénopathies médiastinales et syndrome infiltrant parenchymateux (tableau n° 33 RGSS). Le substratum histologique est le granulome tuberculoïde sans nécrose caséeuse. Le diagnostic évoqué sur la présentation et l'exposition au béryllium est confirmé par un TTL au béryllium positif (*voir* Chapitre 13).

Autres pneumoconioses de surcharge

Il existe d'autres pneumoconioses de surcharge telles que la fibrose pulmonaire du mineur de charbon ou les pneumopathies interstitielles à cellules géantes des métaux durs (titane, cobalt, tungstène).

CANCERS THORACIQUES PROFESSIONNELS

Les cancers respiratoires d'origine professionnelle sont les plus fréquents des cancers professionnels, et ils sont dominés par l'étiologie amiante.

MÉSOTHÉLIOME MALIN PLEURAL

L'amiante constitue le facteur étiologique de loin le plus fréquent du mésothéliome pleural, avec une fraction attribuable estimée à

près de 85 % chez l'homme et 50 % chez la femme. Il est admis que même s'il existe une relation dose-effet, le mésothéliome pleural peut survenir après des expositions cumulées de niveau faible à l'amiante.

D'autres facteurs étiologiques sont connus ou suspectés pour ce cancer dans la genèse duquel le tabagisme n'intervient pas :

– fibres : érionite connue chez l'Homme, notamment en Turquie, fluoro-édénite suspectée chez l'Homme et fibres céramiques réfractaires suspectées chez l'animal ;

– radiations ionisantes après radiothérapie, ou après administration de Thorotrast®, utilisé entre 1930 à 1960 pour les angiographies cérébrales ;

– virus SV40, étiologie controversée.

Une analyse biométrologique à la recherche de CA dans des échantillons biologiques est inutile, puisqu'elle n'est pas requise par les organismes de protection sociale pour la reconnaissance en MP (tableau n° 30 du RGSS).

CANCER BRONCHO-PULMONAIRE PRIMITIF

Le caractère multifactoriel des cancers broncho-pulmonaires primitifs (CBP) ne doit pas faire méconnaître la fréquence des CBP liés à des expositions professionnelles antérieures. La fraction attribuable à une exposition professionnelle varie de 13 à 29 % selon la littérature internationale. Le repérage des expositions professionnelles antérieures est important du fait des conséquences sociales individuelles (indemnisation) et collectives (renforcement de la prévention en cas de persistance d'une situation d'exposition) (Tableau 17-II). Le clinicien peut s'aider d'outils qui devraient faire partie du bilan initial de tout cas incident de CBP :

– questionnaires de repérage spécifique pour les nombreuses étiologies (notamment http://www.splf.org/s/spip.php?article1193) ;

– évaluation de la rétention d'amiante dans le tractus respiratoire par une analyse minéralogique à la recherche de CA dans un échantillon biologique (liquide de LBA ou parenchyme pulmonaire, selon que le sujet est opérable ou non), pour les sujets dont l'exposition à l'amiante n'est pas évidente à l'interrogatoire.

De façon générale, la difficulté majeure pour le pneumologue réside dans le fait qu'il n'existe pas d'éléments de spécificité du CBP l'orientant vers une origine professionnelle, chez un sujet la plupart du temps fumeur : absence de spécificité clinique (topographie, signes cliniques…) ; absence de spécificité histologique (à

l'exception du bischlorométhyléther et du type histologique « petites cellules ») ; absence de spécificité pronostique. Il est, de ce fait, important de connaître les étiologies responsables et les situations d'exposition aux différents agents étiologiques connus ou suspectés.

Tableau 17-II **Liste des étiologies professionnelles des mésothéliomes et des cancers bronchiques réparables dans le système des tableaux de maladies professionnelles.**

Pathologie	Étiologies	n° TRGSS	n° TRA
Mésothéliome Autres tumeurs pleurales primitives	Amiante	30	47
Cancer bronchique	Amiante Arsenic Bis(chlorométhyl)éther ou chlorométhyl-méthyl-éther Dérivés du chrome hexavalent Hydrocarbures aromatiques polycycliques (dérivés de la houille) Certains dérivés du nickel Poussières ou gaz radioactifs Silice cristalline Cobalt associé au carbure de tungstène Travaux effectués au fond dans les mines de fer	30/30 bis 20 bis/20 ter 81 10 ter 16 bis 37 ter 6 25 (si silicose associée) 70 ter 44 bis (si sidérose associée)	47/47 bis 10 – – 35 bis – 20 – – –

TRGSS : tableau du RGSS ; TRA : tableau du RA.

BPCO D'ORIGINE PROFESSIONNELLE

Le tabagisme actif est sans conteste le facteur étiologique principal de la BPCO (plus de 80 % des cas). La pollution de l'air intérieur, notamment liée à la combustion de matières organiques (bois, fuel…) ou au tabagisme passif, est aussi incriminée. Des facteurs génétiques ont été avancés tels que le déficit en α_1-antitrypsine souvent lié à un emphysème précoce et sévère. Cependant, la responsabilité de facteurs professionnels dans la genèse ou l'aggravation de certaines BPCO est

désormais établie. Toutefois, aucun phénotype clinique ou fonctionnel ne permet de distinguer une BPCO professionnelle d'une BPCO post-tabagique.

Les études épidémiologiques montrent un rôle important des expositions professionnelles, notamment aux gaz, poussières, vapeurs et fumées, dans la survenue de BPCO. D'après une revue de la littérature récente, la fraction de risque attribuable aux facteurs professionnels est estimée à environ 15 % pour le TVO, et à environ 15 % pour la bronchite chronique. Il existerait un effet synergique entre les expositions professionnelles et le tabagisme dans la BPCO.

Plusieurs secteurs ou activités professionnelles ont été identifiés comme étant à haut risque de BPCO. Les secteurs professionnels les mieux étudiés et pour lesquels on dispose des données les plus solides sont présentés dans le tableau 17-III.

Certaines nuisances sont supposées être responsables d'un excès de risque de BPCO. Les données de la littérature sont convaincantes pour :

– silice cristalline ;
– poussières de charbon, de coton et de céréales ;
– endotoxines bactérienne ;
– fumées diesel.

Tableau 17-III **Étiologies professionnelles de la BPCO.**

	Excès de TVO et/ou bronchite chronique	**Relation dose-effet entre l'exposition et la BPCO**	**Excès de mortalité par BPCO**
Secteur minier	++	++	+
Bâtiment, travaux publics	+	?	?
Fonderie sidérurgie	+	?	?
Industrie textile (coton)	++	+	?
Milieu céréalier (silos)	+	+	ND
Production laitière	+	?	ND
Élevage de porcs	?	+	ND
Travail du bois	?	?	ND
Soudage	?	?	ND
Cimenterie	?	?	ND
Usinage des métaux	?	?	ND

++ : fort niveau de preuve ; + : études peu nombreuses avec résultats concordants ; ? : études peu nombreuses avec résultats contradictoires ; ND : non documenté

• Réparation

Près de 15 % des BPCO relèvent, au moins partiellement, d'expositions professionnelles. Il est donc important de ne pas méconnaître les causes professionnelles de la BPCO. Leur recherche systématique doit être faite par tout médecin en charge du patient, devant tout cas nouvellement diagnostiqué, en retraçant le parcours professionnel du sujet, même si celui-ci a une intoxication tabagique avérée.

Il existe un nombre limité de tableaux de MP permettant une reconnaissance :

– n° 44 (RGSS) (poussières minérales ou de fumées, contenant des particules de fer ou d'oxyde de fer) ;

– n° 90 (RGSS) et 54 (RA) (poussières textiles végétales) ;

– n° 91 (RGSS) (mineur de charbon) ;

– n° 94 (RGSS) (mineur de fer) ;

– n° 10 (RA) (arsenic et ses composés minéraux).

Ces tableaux sont très restrictifs, exigeant pour la plupart un abaissement du VEMS d'au moins 30 ou 40 % par rapport à la valeur théorique pour pouvoir prétendre à une réparation.

Les CRRMP sont rarement et insuffisamment sollicités en alinéa 4 lorsque l'étiologie de la BPCO n'est pas mentionnée dans l'un des tableaux. Certains critères peuvent aider à suspecter une relation entre l'exposition professionnelle et la BPCO :

– chronologie des manifestations pathologiques par rapport aux données d'exposition de la nuisance incriminée ou de l'activité professionnelle en cause ;

– données de la littérature ;

– absence de facteur de risque non professionnel qui renforce considérablement le lien « direct et essentiel » (notamment absence de tabagisme, de déficit en α_1-antitrypsine).

ASTHME PROFESSIONNEL

L'asthme professionnel représente 10 à 15 % des asthmes de l'adulte. Il s'agit soit d'un asthme de novo causé par l'exposition à un allergène sur le lieu du travail, soit d'un asthme pré-existant aggravé par le travail.

Il existe deux types :

– l'asthme immunologique (avec période de latence). La période de latence entre le début de l'exposition et la survenue de l'asthme

correspond au temps nécessaire à l'acquisition d'une sensibilisation à l'agent causal ;

– l'asthme non immunologique (sans période de latence) (encore appelé RADS pour *reactive airways dysfunction syndrom* ou syndrome de Brooks). Il survient après une exposition accidentelle unique massive à une substance irritante sur le lieu de travail.

Six professions représentent la moitié des cas :

– boulangers-pâtissiers : farines de céréales (blé, seigle, son…), enzymes (α-amylase), acariens de stockage, blattes ;

– métiers de la santé : latex des gants, formaldéhyde utilisé comme fixateur de tissus, ammoniums quaternaires et amines aliphatiques utilisés dans les produits de désinfection ;

– coiffeurs : persulfates alcalins utilisés comme produit de décoloration capillaire, latex des gants ;

– peintres au pistolet dans l'industrie automobile : isocyanates entrant dans la composition des peintures polyuréthannes ;

– travailleurs du bois (menuisiers, ébénistes, luthiers, etc.) : poussières de bois, colles (colophane, formaldéhyde), vernis (isocyanates, chrome) ;

– métiers de nettoyage : acariens, latex des gants, ammoniums quaternaires, amines aliphatiques. L'utilisation de produits sous forme de sprays facilite la pénétration des allergènes dans les voies respiratoires.

• Diagnostic

Une éventuelle origine professionnelle doit être évoquée systématiquement devant tout asthme. En premier lieu, un interrogatoire minutieux et exhaustif est indispensable. Les principales questions sont :

– histoire détaillée de l'asthme de novo ou préexistant aggravé par le travail ;

– existence de manifestations associées (rhino-conjonctivite allergique, urticaire, etc.) ;

– existence d'un terrain atopique ;

– exposition accidentelle antérieure à une substance chimique dans l'hypothèse d'un syndrome de Brooks ;

– notion d'une profession à risque ;

– mise en évidence d'une relation temporelle (rythme professionnel) entre la survenue des symptômes et le travail (déclenchement des symptômes en période de travail et amélioration des symptômes les jours de repos, disparition lors des congés).

L'examen clinique reflète les conséquences de l'asthme.

Les EFR recherchent un TVO réversible après un test aux bronchodilatateurs ou une hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS).

Certains examens complémentaires orientés par un interrogatoire minutieux préalable apportent une aide au diagnostic :

– rythme professionnel objectivé par la mise en évidence de variations du débit expiratoire de pointe ou du VEMS. Des mesures répétées de l'HRBNS peuvent être utiles pour conforter le diagnostic d'asthme professionnel, en mettant en évidence de manière objective une aggravation pendant les périodes de travail ou d'amélioration pendant les périodes de congés ;

– sensibilisation immunologique en cas de mécanisme IgE dépendant :

• test cutanés (Prick-tests),

• dosage sérique d'IgE spécifiques. À noter que les dosages d'IgE spécifiques sont un complément précieux au diagnostic surtout lorsque l'allergène est de haut poids moléculaire (protéines d'origine animale ou végétale). En revanche, concernant les allergènes de faible poids moléculaire, la pertinence des résultats de ses dosages est médiocre (faux négatifs importants pour certains allergènes) ;

– tests de provocation nasaux spécifiques dans certains cas, voire bronchiques en cabine en milieu spécialisé.

Les mesures de prévention sont capitales et à discuter au cas par cas selon le contexte médico-social :

– éviction de l'agent responsable, à défaut d'une diminution des niveaux d'exposition selon le contexte clinique ;

– changement de poste dans l'entreprise ;

– réorientation professionnelle.

• Réparation

Deux tableaux importants permettent la reconnaissance en MP :

– RGSS : n° 66 (rhinites et asthmes professionnels) ;

– RA : n° 45 (maladies professionnelle d'origine allergique).

D'autres tableaux spécifiques d'agents ou famille d'agents allergisants existent :

– RGSS : n° 10 bis (acide chromique), 74 (furfural), 43 (formaldéhyde/formol), 49 bis (amines aliphatiques), 15bis (amines aromatiques), 41 (bêtalactamines), 47-A (poussières de bois), 10 bis (chromates et bichromates), 34 (organo-phosphorés et carbamates hétérocycliques anticholinestérasiques), 70 (cobalt et ses dérivés), 95 (latex), 82 (méthacrylate de méthyle), 37 bis (nickel), 50 (phénylhydrazine) notamment ;

– RA : n° 11 (organo-phosphorés et carbamates hétérocycliques anticholinestérasiques).

PNEUMOPATHIE D'HYPERSENSIBILITÉ

Les pneumopathies d'hypersensibilité sont dues à l'inhalation d'antigènes organiques (micro-organismes, protéines animales ou végétales notamment) et réalisent un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë ou subaiguë récidivant à chaque exposition.

• **Diagnostic**

Les cinq critères diagnostiques principaux sont :

– la mise en évidence d'une exposition à un antigène, à l'interrogatoire, sur des précipitines sériques dirigées contre l'antigène suspecté témoin de la sensibilisation ou sur des prélèvements aérobiologiques ;

– la présence de râles crépitants ;

– des plages de verre dépoli sur la tomodensitométrie thoracique réalisant un aspect de mosaïque ;

– une alvéolite lymphocytaire ;

– une diminution du coefficient KCO aux EFR.

• **Étiologies**

Les facteurs responsables sont très nombreux :

– milieu agricole : les maladies du poumon fermier, des éleveurs d'oiseaux, des champignonnistes, des travailleurs du bois, des fromagers, etc. ;

– hors milieu agricole : les peintres en carrosserie (isocyanates), les maladies des réparateurs de climatiseurs, des animaliers de laboratoire, des nageurs sauveteurs, des fourreurs, des travailleurs du textile, et des travailleurs exposés aux détergents et aux huiles de coupe.

• **Réparation**

Plusieurs tableaux permettent leur reconnaissance en MP :

– RGSS : n° 47-A (affections professionnelles provoquées par les poussières de bois) et 66 bis (pneumopathie d'hypersensibilité) ;

– RA : n° 45-B (affections respiratoires professionnelles de mécanisme allergique).

AUTRES MALADIES RESPIRATOIRES PROFESSIONNELLES

Parmi les affections respiratoires infectieuses d'origine professionnelle, la tuberculose et les mycobactérioses non tuberculeuses sont indemnisables au titre de la MP chez les personnels soignants.

Des pathologies respiratoires aiguës telles que des syndromes irritatifs ou des bronchites aiguës, ont été décrites avec les huiles minérales, le fluor, et le cadmium.

POUR EN SAVOIR PLUS

ABADIA G, GAYET C, DELEMOTTE B, DELEPINE A, LEPRINCE A. Guide d'accès aux tableaux du régime général et du régime agricole de la Sécurité sociale. INRS, 2006, ED835, 350 pages.

AMEILLE J, BROCHARD P, PAIRON JC. Amiante et pathologie professionnelle. Paris, Elsevier-Masson, 2000, 187 pages.

AMEILLE J. DALPHIN JC, DESCATHA A, PAIRON JC. La broncho-pneumopathie chronique obstructive professionnelle : une maladie méconnue. Rev Mal Respir, 2006, *23* : 13S119-30.

KOPFERSCHMITT-KUBLER MC, POPIN E, PAULI G. Diagnostic et prise en charge de l'asthme professionnel. Rev Mal Respir, 2008, *25* : 999-1012.

L'HUILLIER JP, CHOUDAT D. Réparation des maladies professionnelles en France. Rev Mal Respir, 2009, *26* : 167-182.

PAIRON JC, ANDUJAR P, MATRAT M, AMEILLE J. Cancers respiratoires professionnels. Rev Mal Respir, 2008, *25* : 193-207.

THAON I, REBOUX G, MOULONGUET S, DALPHIN JC. Pneumopathie d'hypersensibilité d'origine professionnelle. Rev Mal Respir, 2006, *23* : 705-725.

Chapitre 18

Pollution atmosphérique et maladies respiratoires

I. Annesi-Maesano et W. Dab

Les gaz et les particules de l'air peuvent accroître les risques de nombreuses pathologies. La situation du poumon – interface étendue (environ 130 m^2) et vulnérable en contact direct avec le milieu extérieur – l'expose particulièrement à ces risques. En moyenne, l'homme respire entre 15 et 20 m^3 d'air par jour, ce volume augmentant avec l'effort. C'est le compartiment de l'environnement avec lequel l'homme est le plus en contact. En milieu urbain, on passe plus de 80 % du temps à l'intérieur des locaux. La qualité de l'air est donc un enjeu de santé publique important.

POLLUANTS ATMOSPHÉRIQUES

Les principaux polluants de l'air résultent principalement des activités anthropogéniques (Tableau 18-I). À l'extérieur des locaux, la pollution photo-oxydante est provoquée en saison estivale par l'effet du rayonnement solaire sur les oxydes d'azote et les composés organiques volatils (COV). La pollution acido-particulaire est liée aux industries, au chauffage par combustion et aux émissions automobiles.

Tableau 18-I **Principaux polluants atmosphériques, sources et effets respiratoires.**

Polluant atmosphérique	Principales sources*	Effets sanitaires et risques
Extérieur des locaux		
Chimiques		
Ozone (O_3) troposphérique	Polluant secondaire résultant de la transformation photochimique de COV et NO_x émis par trafic, centrales électriques, chaudières industrielles, raffineries ou usines chimiques en présence de rayonnement solaire (UV)	Irritations Altérations pulmonaires Hyperréactivité des voies aériennes Asthme et rhinite allergique Contribue à l'effet de serre
Dioxyde d'azote (NO_2)	Transport routier (50 %), industrie (25 %), résidentiel (5 %), tertiaire, chauffage urbain	Perturbe la fonction respiratoire Troubles respiratoires chroniques, à forte dose peut provoquer des lésions
Particules en suspension (PM)	Transport routier (10 %), combustion et phénomènes naturels (émissions volcaniques, poussières désert, sel)	Irritation des voies respiratoires Affections respiratoires dont BPCO et TVO Risque cancérigène
Dioxyde de souffre (SO_2)	Industrie (80 %), résidentiel et tertiaire (10 %), chauffage urbain	Affections respiratoires À l'origine des pluies acides
Composants organiques volatiles (COV)	Transport routier, industrie, usage de solvant, combustion	Gêne respiratoire Risques mutagènes et cancérigènes (benzène)
Monoxyde de carbone (CO)	Transport routier (30 %), chauffage urbain résidentiel et tertiaire (30 %) ; industrie (30 %)	Perturbe le transport de l'oxygène dans le sang : peut provoquer des troubles respiratoires

Tableau 18-I *(suite)*

Polluant atmosphérique	**Principales sources***	**Effets sanitaires et risques**
Biologiques		
Allergènes, composants organiques volatiles microbiens (mCOV), mycotoxines, virus, bactéries…	Floraison (pollens) Humidité en présence de matière organique (moisissures, allergènes, mCOV, mycotoxines) Agents infectieux	Allergènes : rhinites, asthme, alvéolite, sensibilisation allergénique mCOV : irritation, rhinites et asthmes non allergiques Autres : fièvre de l'humidificateur, pneumonie, infections respiratoires
Intérieur des locaux		
Chimiques		
Fumée de tabac	Consommation de tabac	Asthme, TVO, BPCO, cancer
Hydrocarbures aromatiques polycycliques	Fumée de tabac, combustion	Cancer
Composants organiques volatiles (COV) (non méthaniques tels que aldéhydes et formaldéhyde)	Combustion, émissions liées aux produits domestiques (peinture, vernis, revêtements de sols, produits d'entretien, parfums et cosmétiques, journaux, fumées de tabac, etc.) Transfert entre extérieur et intérieur	Irritation des voies aériennes, asthme, rhinites, cancer (formaldéhyde)
PM (PM10, PM2,5 ou ultrafine)	Combustion, chauffage, fumée de tabac Transfert entre extérieur et intérieur Cuisine au feu	Altération de la fonction respiratoire (avec retard du développement pulmonaire chez l'enfant) ; rôle de la cuisine au feu chez la femme

Tableau 18-I *(suite)*

Polluant atmosphérique	Principales sources*	Effets sanitaires et risques
Dioxyde d'azote (NO_2)	Combustion (gaz)	Perturbe la fonction respiratoire Troubles respiratoires chroniques
Monoxyde de carbone (CO)	Combustion incomplète du carbone et des composés carbonés.	
Radon	Origine naturelle	Cancer
Biologiques		
Allergènes	Sources ponctuelles à l'intérieur des locaux (acariens, animaux domestique…) Transfert entre extérieur et intérieur (pollens, moisissures (*Alternaria*…)	Rhinites, asthme, sensibilisation allergénique
Moisissures : allergènes, COV et mycotoxines	Humidité en présence de matière organique	Allergènes : rhinites, asthme, alvéolite Autres : fièvre de l'humidificateur, pneumonie
Bactéries, virus	Transport, systèmes d'air climatisé (*Legionella*)	Infections respiratoires, pneumonies

* En France : source ADEME.

PM : *particulate matter* ; PM2,5 : particule fine de diamètre inférieur à 2,5 µm ; PM10 : particule fine de diamètre inférieur à 10 µm ; TVO : trouble ventilatoire obstructif ; BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive.

Les principaux gaz chimiques rencontrés à l'extérieur des locaux incluent l'ozone (O_3), le dioxyde d'azote (NO_2), le dioxyde de soufre (SO_2) et les composants organiques volatiles (COV). La matière particulaire en suspension (*particulate matter* [PM] en anglais) – mélange de particules inertes et biologiques solides et liquides de tailles différentes – que l'on trouve à l'extérieur des locaux, peut être à la fois primaire et secondaire. Les particules primaires résultent à la fois des activités humaines et des phénomènes naturels. La matière particulaire secondaire se forme dans l'atmosphère lorsque des gaz sont modifiés dans l'air par des réactions chimiques. Les particules qui constituent un risque pour la santé respiratoire sont celles qui peuvent être inhalées à savoir les particules de diamètre aérodynamique inférieur à 10 µm (également appelées PM_{10}), les particules fines de diamètre aérodynamique < 2,5 µm ($PM_{2,5}$), et les particules ultrafines de diamètre aérodynamique < 0,1 µm ($PM_{0,1}$). Les particules incluent aussi des contaminants biologiques (acariens, moisissures…). En Europe, les concentrations des gaz et des particules inhalables sont surveillées de façon continue au niveau des villes par les réseaux de surveillance de la qualité de l'air qui adoptent des protocoles standardisés de mesure.

À l'intérieur des locaux, les polluants ont deux origines : l'entrée d'air extérieur et les émissions directes. Les sources de ces émissions directes dépendent des occupants eux-mêmes, de leurs activités (tabagisme, bricolage, ménage…), des matériaux de construction (revêtements de sols et de murs, peintures, matériaux d'isolation) ainsi que des équipements du bâtiment (cuisinières à gaz, système de production d'eau chaude, de chauffage, d'air conditionné). Les polluants d'intérieur habituels sont la fumée de tabac environnementale, les particules, le dioxyde d'azote, le monoxyde de carbone, les composés organiques volatils (COV) et les allergènes biologiques. Dans les pays en développement, la biomasse et la combustion du charbon pour la cuisine et le chauffage représentent des sources importantes. Les polluants de l'intérieur des locaux peuvent aussi comporter des contaminants biologiques (acariens, moisissures, etc.). Les polluants de l'intérieur des locaux sont beaucoup plus nombreux et leurs concentrations peuvent être plusieurs fois plus importantes à l'intérieur qu'à l'extérieur.

ÉVOLUTION DE LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE

Depuis les années 1990, la réduction des émissions industrielles a permis une diminution de la pollution acido-particulaire, mais l'accroissement du trafic routier a provoqué une préoccupante augmentation de la pollution particulaire et photo-oxydante, l'ensemble de phénomènes qui conduisent à la formation d'ozone et d'autres composés oxydants à partir des polluants primaires émis directement dans l'atmosphère tels que les oxydes d'azote et composés organiques volatils (COV) et d'énergie apportée par le rayonnement ultraviolet (UV) solaire. De même, la pollution chimique à l'intérieur des locaux a augmenté comme conséquence de l'augmentation de l'étanchéité des locaux pour éviter les dispersions énergétiques et par l'introduction de nouveaux produits chimiques pour la construction, l'entretien, le bricolage. Le changement climatique est à l'origine de l'augmentation de l'exposition à certains pollens et moisissures.

IMPACT DES POLLUANTS ATMOSPHÉRIQUES SUR LA SANTÉ RESPIRATOIRE

La toxicité des polluants de l'air s'étudie par les méthodes expérimentales de la toxicologie et par les méthodes observationnelles de l'épidémiologie [2]. La pollution atmosphérique a été reconnue comme un facteur de risque pour la santé respiratoire depuis les épisodes de surmortalité des années 50 bien étudiés, notamment à Londres. L'ensemble des effets respiratoires de la pollution atmosphérique peut être schématisé par une pyramide tenant compte à la fois de la gravité des effets ainsi que du pourcentage de la population qui en est atteint (Figure 18-1). Les polluants atmosphériques peuvent avoir des effets à court ou à long termes, faibles au niveau individuel mais non négligeables au niveau de la population, pour des indicateurs de santé respiratoire comme la mortalité, les hospitalisations, la maladie asthmatique, la broncho-pneumopathie obstructive chronique (BPCO), le cancer du poumon ou la fonction respiratoire (Tableau 18-II). Dans le cas des effets à court terme, l'effet sanitaire se produit dans les jours suivant

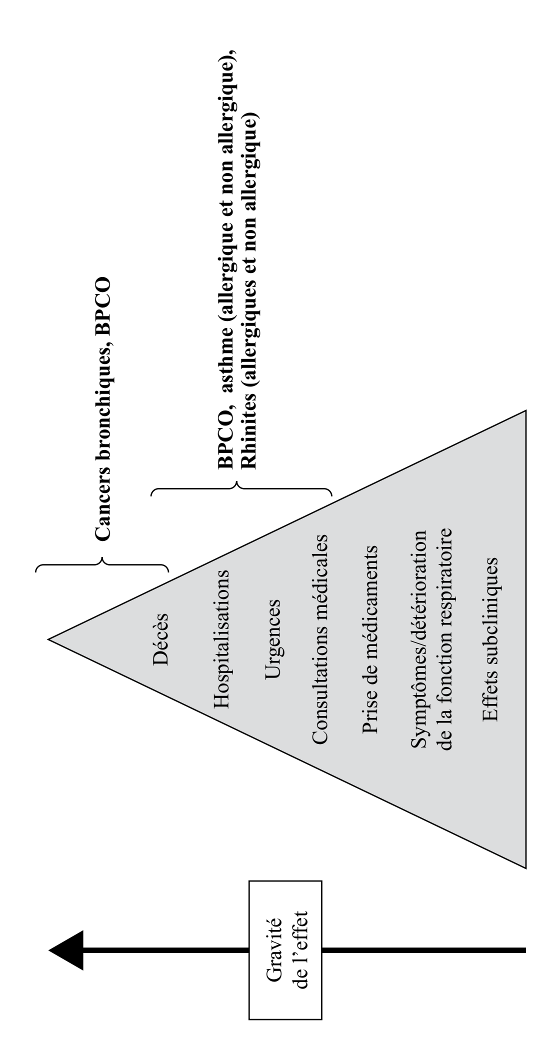


Figure 18-1 **Pyramide des effets respiratoires de la pollution atmosphérique.**

Tableau 18-II **Différents protocoles épidémiologiques pour l'étude des effets de la pollution atmosphérique de l'extérieur et de l'intérieur des locaux*.**

Type d'effets	**Mesure de l'exposition/ polluants atmosphériques**	**Principaux types d'étude**	**Indicateurs d'effets mis en relation avec l'exposition**
Pollution de l'extérieur des locaux			
Aigus (à court terme)	Écologique (de fond, de proximité) Individuelle (par capteur) : – NO_x, CO, SO_2, O_3, PM – pollens	Séries temporelles Études cas-témoins Études cas-témoins croisés (*case cross-over*) Panel	Mortalité quotidienne respiratoire Hospitalisations et recours aux urgences respiratoires Visites respiratoires Vente de médicaments respiratoires Symptômes aigus respiratoires Absentéisme Diminution de débit de pointe, fonction respiratoire Pollinoses (rhinite et/ou asthme)
Chroniques (à long terme)	Questionnaire sur proximité au trafic Écologique (de fond, de proximité) Individuelle (par capteur) : NO_x, CO, SO_2, O_3, PM, COV	Études transversales Études de cohorte Études cas-témoins (plus rarement)	Mortalité annuelle respiratoire Prévalence de maladies/symptômes respiratoires Incidence de maladies/symptômes respiratoires Baisse, limitation de la fonction respiratoire

Tableau 18-II *(suite)*

Type d'effets	**Mesure de l'exposition/ polluants atmosphériques**	**Principaux types d'étude**	**Indicateurs d'effets mis en relation avec l'exposition**
	Pollution de l'intérieur des locaux		
Aigus (à court terme)	Questionnaire sur sources In situ Individuelle (par capteur) : – NO_x, CO, PM, COV – allergènes, moisissures	Panel Études cas-témoins Études cas-témoins croisés	Vente de médicaments Symptômes aigus Diminution de débit de pointe, fonction respiratoire
Chroniques (à long terme)	Questionnaire sur sources In situ : – tabagisme passif et environnemental, biomasse – NO_x, PM, CO, COV – Moisissures, mCOV	Études transversales Études cas-témoins (éventuellement nichées) Études de cohorte (plus rarement)	Mortalité (tabagisme passif, biomasse) Prévalence et incidence de maladies/symptômes (asthme, BPCO)

* La pollution de l'air étant ubiquitaire on ne peut donc pas mettre en œuvre les approches épidémiologiques classiques comparant la fréquence des maladies ou des décès chez des groupes exposés et non exposés ou la fréquence de l'exposition chez des malades et des témoins. Il est nécessaire de quantifier les différents degrés d'exposition aux polluants, ce qui est compliqué en raison de leur grande variabilité spatio-temporelle.

$PM_{2,5}$: particule fine de diamètre inférieur à 2,5 µm ; PM_{10} : particule fine de diamètre inférieur à 10 µm ; COV : composants organiques volatiles ; mCOV : COV microbiens ; TVO : trouble ventilatoire obstructif ; BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive.

l'exposition. Dans les effets à long terme, qui font suite à une exposition chronique, l'effet sanitaire se produit au bout de plusieurs années. Cependant, la séparation entre les deux types d'effets n'est pas nette. Ces effets sont observés alors que les normes en vigueur sur la qualité de l'air sont en général respectées, ce qui signifie que chez certains, même de faibles doses peuvent être toxiques. À ce jour, la majorité des études a porté sur la pollution atmosphérique de l'extérieur des locaux.

EFFETS DES EXPOSITIONS AIGUËS DES POLLUANTS ATMOSPHÉRIQUES DE L'EXTÉRIEUR DES LOCAUX

La plupart des études épidémiologiques publiées depuis une vingtaine d'années a porté sur la relation à court terme entre l'exposition à la pollution atmosphérique et différents indicateurs de santé respiratoire.

Mortalité

Grâce à leur grande puissance statistique, les études de séries chronologiques ont montré en Europe et en Amérique du Nord que les variations quotidiennes des principaux polluants caractérisant la pollution urbaine étaient corrélées au risque de mortalité, dont celle respiratoire. Typiquement, on observe un excès de risque de mortalité quotidienne par causes respiratoires de 0,70 % pour un accroissement de 10 µg/m^3 de SO_2 ou des particules de diamètre inférieur à 10 µm (PM_{10}) avec un décalage d'une journée. Ces travaux plaident en faveur d'une relation linéaire et sans seuil pour des faibles niveaux de concentrations des polluants acido-particulaires (dioxyde de soufre [SO_2], particules en suspension et aérosols acides [sulfates]). Un accroissement des teneurs quotidiennes d'O_3 de 200 µg/m^3 a été associé à un risque de mortalité accru de 80 %. Selon une analyse synthétique réalisée par l'Organisation mondiale de la santé à partir des études APHEA (*short-term effects of air pollution on health*), NMMAPS (*national morbidity, mortality and air pollution study*) et MISA (*Italian meta-analysis of studies on the short-term effects of air pollution*) pour un total de plus de 100 villes en Europe et aux États-Unis, dans la population générale le risque de mortalité respiratoire à la suite d'une exposition à court terme à la pollution atmosphérique augmente de façon linéaire sans seuil avec la concentration de PM_{10} et il est possible de quantifier le risque à 1,3 % pour chaque incrément unitaire (10 µg/m^3) de PM_{10}.

Morbidité

Les données montrent des risques d'admission à l'hôpital pour des motifs respiratoires augmentant de 8 à 30 % lorsque les polluants

acido-particulaires s'accroissent de 10 µg/m^3. Il existe une relation significative, bien mise en évidence par des études de panel d'asthmatiques, entre les variations quotidiennes des niveaux de pollution et la fréquence et la gravité des symptômes ressentis, la fonction respiratoire, la consommation de médicaments antiasthmatiques. Aux États-Unis, les particules PM_{10} constituent l'indicateur de pollution le plus fréquemment associé à l'asthme, ce qui n'est pas le cas en Europe. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les particules sont le polluant le mieux mesuré et le plus étudié dans ce pays. Les résultats des tests fonctionnels respiratoires concernent surtout la pollution photo-oxydante (ozone et oxydes d'azote) et de nombreuses études ont trouvé un impact négatif notamment sur le débit de pointe et particulièrement chez l'enfant. Il a été observé que les asthmatiques forment un groupe particulièrement sensible aux effets d'O_3. Chez eux, on retrouve une augmentation de la fréquence et de la gravité des crises. Plusieurs études récentes ont ciblé les populations susceptibles dont les enfants.

EFFETS DES EXPOSITIONS PROLONGÉES DES POLLUANTS ATMOSPHÉRIQUES DE L'EXTÉRIEUR DES LOCAUX

Les effets des expositions prolongées sont plus difficiles à étudier que ceux des expositions aiguës. Le rôle du tabac est si puissant qu'il induit un bruit de fond élevé au sein duquel il est délicat d'identifier un signal clair lié à la pollution atmosphérique.

Morbidité

Quelques études ont montré que l'exposition prolongée à la pollution urbaine pouvait diminuer de façon durable la fonction respiratoire, notamment lors du suivi des sujets. Le fait de résider à proximité d'axes avec un trafic important a été mis en relation avec l'asthme (voir rapport du Health effect institute [http://pubs.healtheffects.org/getfile.php?u=553]) et la BPCO. En France, le fait de résider dans des zones avec des teneurs élevées des particules de diamètre inférieur à 2,5 µm ($PM_{2,5}$), de NO_2 et COV a été lié à un risque accru d'asthme à l'effort, d'asthme et de sensibilité allergique chez les enfants de 6 villes françaises, même après prise en compte de l'exposition à la pollution aux adresses d'habitation (étude des 6 villes). De plus, l'exposition à des concentrations élevées des polluants urbains estimées à proximité de l'adresse de résidence a été reliée aux symptômes évocateurs de bronchite chronique parmi les résidents âgés de plus de 65 ans de l'agglomération de Bordeaux (étude 3C). Quelques études ont montré un lien entre la pollution due au trafic automobile et l'asthme et les allergies de

façon prospective, la seule démarche qui permette d'établir la responsabilité de la pollution liée au trafic routier dans l'augmentation de la fréquence de ces pathologies. Dans la cohorte PIAMA (*prevalence and incidence of asthma and mite allergy*), à l'âge de 4 ans, on observait un risque accru de développer plusieurs indicateurs de santé allergique et respiratoire parmi les enfants ayant été exposés à des concentrations élevées des traceurs du trafic à la naissance. De même, les données provenant de l'intégration des études de cohorte GINI (*German infant nutritional intervention*) et LISA (*influences of lifestyle-related factors on the immune system and the development of allergies*) ont montré une association significative entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et l'asthme chez les enfants (odds ratio [OR] = 1,56, intervalle de confiance à 95 % : 1,1-2,6).

Mortalité

En raison des effets aigus de la pollution atmosphérique et des interactions existantes entre pathologies aiguës et chroniques, il n'est pas facile de distinguer les effets chroniques de la pollution sur la mortalité de ses effets aigus. Typiquement, dans des zones urbaines, on observe une augmentation de 9 % du risque de décéder d'une pathologie cardiopulmonaire pour un incrément de 10 $\mu g/m^3$ de particules fines et de 4 % pour un incrément de 10 ppb d'ozone. Plusieurs études de cohortes américaines et européennes, dont une française, suggèrent aussi une augmentation significative du risque de cancer du poumon, bien qu'inférieure à celle causée par le tabac : un accroissement de la pollution particulaire de 10 $\mu g/m^3$ est associé à un risque relatif significatif de 1,1 à 1,5. Une méta-analyse a estimé entre 15 et 21 % l'augmentation du risque de décès par cancer du poumon pour chaque augmentation de 10 $\mu g/m^3$ des $PM_{2,5}$. Les effluents diesel sont particulièrement suspects et le Centre international de recherche sur le cancer les considère « probablement cancérigènes » (groupe 2A).

EFFETS DES EXPOSITIONS DES POLLUANTS ATMOSPHÉRIQUES DE L'INTÉRIEUR DES LOCAUX

À l'exception de quelques études de panel ou de cas-témoins ayant ciblé les symptômes respiratoires aigus, la majorité des études a investigué les variations des prévalences de symptômes et maladies en fonction des variations de la pollution atmosphérique (*voir* Tableau 18-II). La pollution de l'air à l'intérieur des locaux peut accroître le risque de phénomènes d'irritation, de sensibilisation allergique, de symptômes et maladies respiratoires aigus ou chroniques et d'atteinte fonctionnelle

pulmonaire. Plus aucun doute n'existe sur la nocivité du tabagisme passif in utero et environnemental qui constitue une autre source de particules respirables. Les enfants de mères fumeuses ont un risque accru d'asthme, de symptômes respiratoires, de baisse de la fonction respiratoire, d'otites et de mort subite du nourrisson. Parmi les pathologies pour lesquelles un lien avec le tabagisme environnemental a été prouvé chez l'adulte, on peut citer les cancers du poumon et de la sphère ORL. Les femmes non fumeuses dont les époux fument ont un risque 20 à 30 % plus élevé de développer un cancer du poumon que les femmes non-fumeuses dont les conjoints ne fument pas. Parmi les autres polluants chimiques de l'intérieur des locaux, le dioxyde d'azote a été mis en relation avec les infections respiratoires aiguës, les symptômes respiratoires et l'asthme. D'autres études ont mises en relation la présence de cuisinières et chauffages à gaz, source de NO_2, avec un excès de symptômes respiratoires dont la dyspnée chez l'adulte. Les particules respirables (PM_{10} et 2,5 µm [$PM_{2,5}$]) ont été reliées à plusieurs symptômes et maladies respiratoires, mais rares sont les études les ayant mesurées directement. Par ailleurs, l'utilisation domestique de bois et de charbon, sources connues de particules respirables, a été impliquée dans les sifflements de la poitrine accompagnés par une gêne respiratoire, la toux, le crachat, la bronchite et les cancers bronchiques. Ceci est d'autant plus vrai dans les pays en voie de développement où les individus sont fortement exposés. Les produits ménagers qui représentent un mélange de COV ont été mis en relation avec l'asthme chez des femmes au foyer ainsi que chez des enfants dont les mères les avaient utilisés pendant la grossesse. L'effet d'une exposition aux COV à l'école a été retrouvé parmi des écoliers français (étude des 6 villes) [11]. Des nouvelles données mettent en relation l'asthme avec des polluants émergeants comme les phtalates, les retardateurs de flamme halogénés, les bromés surtout, et les polluants organiques persistants (POP) retrouvés dans l'air, l'eau, la nourriture, les vêtements, les intérieurs, tels que les BPC (biphényles polychlorés), les DDT, les dioxines et les furanes. L'interprétation des études doit toujours tenir compte du fait que ces polluants émergeants ne sont jamais isolés.

Parmi les polluants biologiques, les allergènes ont été mis en relation avec la sensibilisation allergénique qui est un facteur de risque d'hyperréactivité bronchique et d'asthme. Parmi les allergènes émergents, la blatte a été liée à l'asthme grave. À la fois, des mesures directes et indirectes des moisissures, dont le développement est favorisé par l'humidité, ont été associées avec les symptômes respiratoires, l'asthme et l'obstruction bronchique. Dans l'ECRHS (*european community respiratory health study*), la présence de moisissures à l'intérieur du domicile dans l'année précédant l'enquête augmentait le risque d'asthme et

d'hyperréactivité bronchique (OR compris entre 1,14 et 1,44). L'effet était homogène parmi les 36 centres ayant participé à l'enquête et plus fort parmi les sujets sensibilisés au *Cladosporium*. Une revue récente de l'OMS a bien établi l'implication des moisissures dans plusieurs indicateurs de santé : les occupants des bâtiments humides ou contenant des moisissures, qu'ils soient publics ou privés, courent un risque qui peut être jusqu'à 75 % supérieur à la normale d'être atteints de plusieurs symptômes respiratoires et d'asthme. Chez l'enfant, l'ADN fongique a été mis en relation avec un excès de symptômes respiratoires et avec une diminution de la fonction respiratoire de base. Les moisissures libèrent dans l'air en plus des spores des substances chimiques toxiques (les COV microbiens [mCOV]) dont la contribution exacte n'a pas encore été établie au niveau de la population générale. En France, dans un échantillon représentatif d'adultes, les mCOV ont été récemment associés avec un excès de bronchite et asthme.

En termes de mortalité, l'exposition au tabagisme passif et à la biomasse a été associée avec un excès de mortalité par cancer et BPCO. Des estimations conservatrices minimales récentes ont montré que dans le monde entre 1,5 et 2 millions de décès peuvent être attribués chaque année à la pollution de l'air à l'intérieur. Environ 1 million de ces décès survient chez les enfants âgés de moins de 5 ans par suite d'infections respiratoires aiguës ; des proportions significatives de ces décès surviennent comme conséquence de la BCPO et du cancer pulmonaire chez les femmes surtout parmi celles exposées à la biomasse. Actuellement, la pollution de l'air intérieur est classée comme le dixième facteur de risque évitable contribuant au fardeau mondial de morbidité.

MÉCANISMES IMPLIQUÉS

Le mécanisme d'amorçage est bien compris : toute altération de l'environnement aérien, même à des taux minimes, cause une charge polluante substantielle et peut entraîner des dommages biologiquement significatifs. Successivement, plusieurs mécanismes d'actions peuvent se produire :

– une sensibilisation primaire aux allergènes inhalés (particules surtout diesel ; 40 à 70 % des émissions de particules fines proviennent du diesel) ;

– un effet adjuvant dans le déclenchement de la réponse allergique aux allergènes inhalés (particules diesel, NO_2, SO_2 et O_3) ;

– une réponse inflammatoire non spécifique des voies respiratoires (particules diesel, O_3 et NO_2) ;

– un stress oxydant pouvant engendrer une inflammation chronique au niveau des voies aériennes et du poumon susceptibles de favoriser et d'aggraver les manifestations respiratoires allergiques et la BPCO (O_3, particules).

PRÉVENTION

La prévention et la prise en charge des maladies respiratoires et la promotion de la santé respiratoire dépendent d'une compréhension claire des interactions entre un individu et les nombreux agents potentiellement nuisibles de l'environnement immédiat. Dans le cas des polluants atmosphériques, l'effet de la réduction de la pollution atmosphérique sur l'impact sanitaire a été montré dans plusieurs situations de vie réelle. Une prévention efficace peut reposer sur l'éviction des sources, la réduction des émissions ainsi que sur la ventilation à l'intérieur des locaux.

CONCLUSION

L'impact des expositions extérieures et intérieures aux aéro-contaminants chimiques et biologiques sur la santé respiratoire est mieux cerné grâce aux progrès des méthodes épidémiologiques. À la fois, l'exposition et les effets sont mieux mesurés. Une augmentation des concentrations des polluants atmosphériques même à des doses faibles a été retrouvée associée à des excès de risque de mortalité et de morbidité ainsi que d'une altération de la fonction pulmonaire et d'incapacité. Les résultats les plus constants ont été obtenus dans le cas de la pollution particulaire. Pour mieux comprendre les effets des polluants atmosphériques sur la santé respiratoire et mettre en acte des mesures de prévention plus appropriées, il faudra développer des outils d'estimation de l'exposition intégrée à l'ensemble des polluants tant à l'intérieur qu'à l'extérieur des locaux, à savoir l'exposition à la multi-pollution dans plusieurs environnements. Enfin, il faudra tenir compte des variations dans la susceptibilité de l'hôte à l'agression des

polluants atmosphériques, par l'étude des interactions de type gène-environnement. Dans ce contexte, la famille des gènes de la GST (la glutathion superoxyde dismutase) semble notamment prometteuse en raison de la prévention du mécanisme de stress oxydant.

POUR EN SAVOIR PLUS

ANNESI-MAESANO I, DAB W. Air pollution and the lung: epidemiological approach. Med Sci (Paris), 2006, *22* : 589-594.

ANNESI-MAESANO I, HULIN M, LAVAUD F et al. Poor air quality in classrooms related to asthma and rhinitis in primary schoolchildren of the French 6 Cities Study. Thorax, 2012, *67* : 682-688.

BAYER-OGLESBY L, GRIZE L, GASSNER M et al. Decline of ambient air pollution levels and improved health in Swiss children. Environ Health Perspect, 2005, *113* : 1632-1637.

CHEN H, GOLDBERG MS, VILLENEUVE PJ. A systematic review of the relation between long-term exposure to ambient air pollution and chronic diseases. Rev Environ Health, 2008, *23* : 243-297.

DAB W, SÉGALA C, DOR F et al. Air pollution and health: correlation or causality? The case of the relationship between exposure to particles and cardiopulmonary mortality. J Air Waste Management Assoc, 2001, *51* : 220-235.

DOMINICI F, MCDERMOTT A, DANIELS M et al. Revised analyses of the national mortality and air pollution study: mortality among residents of 90 cities. J Toxicol Environ Health, 2005, *68* : 1071-1092.

HULIN M, SIMONI M, VIEGI G, ANNESI-MAESANO I. Respiratory health and indoor air pollutants based on measurement exposure assessments. Eur Respir J, 2012, *40* : 1033-1045.

JERRETT M, BURNETT RT, POPE CA 3rd et al. Long-term ozone exposure and mortality. N Engl J Med, 2009, *360* : 1085-1095.

PÉNARD-MORAND C, ANNESI-MAESANO I. Maladies allergiques et respiratoires et pollution atmosphérique extérieure. Rev Mal Respir, 2008, *25* : 1013-1026.

PÉNARD-MORAND C, RAHERISON C, CHARPIN D et al. Long-term exposure to close-proximity air pollution and asthma and allergies in urban children. Eur Respir J, 2010, *36* : 33-40.

ROM WN, SAMET JM. Small particles with big effects. Am J Resp Crit Care Med, 2006, *173* : 365-366.

Chapitre 19

À quoi sert l'épidémiologie ? Quelles applications en pneumologie ?

C. Fuhrman et M.-C. Delmas

L'épidémiologie est l'étude des facteurs ayant une influence sur la santé. Initialement consacrée au domaine des maladies infectieuses transmissibles, elle s'est ensuite développée dans les autres domaines de la santé comme les maladies chroniques ou les facteurs de risque professionnels ou environnementaux. Elle cherche à quantifier la fréquence d'un phénomène de santé et à en déterminer les causes, dans le but d'apporter les informations utiles à l'amélioration de la prise en charge des maladies et à l'élaboration des stratégies de santé publique. Trois axes, épidémiologie descriptive, analytique et évaluative, peuvent être distingués en fonction de l'objectif souhaité. La frontière entre descriptif et analytique est toutefois souvent difficile à tracer. Ce chapitre aborde les principales notions utilisées en épidémiologie, avec un exemple d'application dans le domaine de l'asthme au travers de l'enquête ECRHS (*european community eespiratory health survey*). Il inclut un glossaire consacré aux principaux termes utilisés en épidémiologie.

ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE

L'épidémiologie descriptive a pour but de décrire un phénomène de santé en termes de caractéristiques de la population atteinte et de répartition temporelle et spatiale. Elle s'attache à fournir des mesures de morbidité (prévalence et incidence) et de mortalité. L'épidémiologie descriptive permet d'appréhender l'importance d'un problème de santé mais également de générer des hypothèses sur les facteurs de risque. Elle s'appuie sur les statistiques disponibles (causes médicales de décès, déclarations obligatoires ou registres de maladies par exemple) et sur des enquêtes spécifiques, soit transversales soit longitudinales.

ÉPIDÉMIOLOGIE ANALYTIQUE

L'épidémiologie analytique (également appelée étiologique) étudie les déterminants de la maladie (facteurs de risque, facteurs protecteurs, facteurs pronostiques…). Contrairement aux études expérimentales, dont les essais thérapeutiques, il s'agit d'études d'observation. La relation causale entre facteur de risque et maladie ne peut donc pas être formellement établie mais un faisceau d'arguments permet de renforcer la présomption de causalité (Tableau 19-I). Les principaux outils utilisés sont les enquêtes transversales, les enquêtes cas-témoins et les enquêtes de cohorte mais on peut aussi citer les enquêtes écologiques ou les enquêtes familiales (génétiques).

Tableau 19-I **Arguments en faveur de la causalité.**

- Force de l'association : mesure de risque relatif (RR) ou odds ratio (OR) élevé
- Stabilité de l'association : concordance des résultats d'études similaires effectuées dans des conditions ou populations différentes
- Spécificité de l'association : un seul facteur parmi de nombreux testés est lié à la survenue de la maladie
- Relation temporelle : le facteur étudié précède la survenue de la maladie
- Relation dose-réponse : le RR ou l'OR sont d'autant plus grand que le degré d'exposition est élevé
- Plausibilité biologique : il existe des arguments biologiques allant dans le même sens
- Concordance avec les études expérimentales

ÉPIDÉMIOLOGIE ÉVALUATIVE

L'épidémiologie évaluative vise à mesurer les effets des traitements ou des actions de prévention, ou l'impact d'une politique de santé publique. Il s'agit de comparer deux groupes, l'un bénéficiant d'une intervention, l'autre pas. Son efficacité mais aussi son acceptabilité et son efficience doivent être prises en compte. L'évaluation peut faire appel à un essai randomisé, une expérience non randomisée (de type « ici-ailleurs » ou « avant-après ») ou à une enquête d'observation. L'essai randomisé est la situation dans laquelle le jugement de causalité est le plus facile à porter mais il ne reproduit en général pas la situation réelle (population sélectionnée).

DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE À L'ÉPIDÉMIOLOGIE ANALYTIQUE EN PNEUMOLOGIE : L'EXEMPLE D'ECRHS

Suite à l'augmentation de la prévalence et de la mortalité par asthme observées dans les années 1980, deux grandes enquêtes internationales multicentriques (*international study on asthma and allergies in childhood* [ISAAC] chez l'enfant, et *european community respiratory health survey* [ECRHS] chez l'adulte) ont été menées pour répondre à l'insuffisance de données standardisées sur la prévalence de l'asthme et ses facteurs de risque.

ECRHS I avait pour objectifs de mesurer les variations régionales des prévalences de l'asthme et de l'atopie, des expositions aux facteurs de risque, et des traitements (http://www.ecrhs.org). Elle a concerné 53 centres dans 25 pays, principalement en Europe, et a inclus 200 000 personnes tirées au sort au sein de la population générale. Le protocole incluait un questionnaire standardisé, une mesure de la fonction respiratoire avec mesure de l'hyperréactivité bronchique et de l'atopie. ECRHS II a été conduite 9 ans plus tard auprès des participants à la première enquête.

L'utilisation d'un protocole standardisé a permis de confirmer l'existence d'importantes différences régionales dans la prévalence de l'asthme avec des prévalences plus élevées dans les pays anglophones (Australie, Nouvelle-Zélande, Royaume-Uni et États-Unis) et plus faibles dans les pays méditerranéens et d'Europe de l'Est. Des résultats

concordants étaient trouvés en ce qui concerne la prévalence de l'atopie et de l'hyperréactivité bronchique. Par ailleurs, les prévalences étaient plus élevées en zone urbaine que rurale et une augmentation du risque d'asthme avec la cohorte de naissance était observée. La proportion de cas attribuables à une exposition professionnelle a été estimée à 5 à 10 %, plus élevée que ce qui avait été publié antérieurement. Cette enquête a de plus permis de mettre en avant le risque lié à l'exposition aux produits de nettoyage avec une augmentation de plus de 50 % du risque d'asthme chez les personnes ayant ce type d'exposition professionnelle. L'ensemble de ces résultats étaient en faveur du rôle des facteurs environnementaux dans l'augmentation de la prévalence de l'asthme et notamment des expositions dans l'enfance.

GLOSSAIRE

MESURES DE MORBIDITÉ

• **Prévalence** : nombre de malades rapporté à une population donnée, à un instant donné. Pour une mesure pertinente, il faut que la durée de l'enquête soit négligeable par rapport à la durée de la maladie. C'est un indicateur utilisé essentiellement pour les maladies chroniques. La prévalence est fonction de l'incidence et de la durée d'évolution de la maladie.

• **Incidence** : nombre de nouveaux cas d'une maladie apparus pendant une période de temps et pour une population donnée. C'est une mesure de la vitesse de survenue de la maladie. Selon la période de temps considérée, on distingue :

– l'incidence cumulée : nombre de nouveaux malades rapporté à une population à risque de développer la maladie pendant une période donnée. La période considérée est fonction de la dynamique de la maladie (par exemple, hebdomadaire pour la grippe, annuelle voire cumulée sur 10 ans pour la BPCO) ;

– le taux d'attaque : il s'agit d'une mesure qui est utilisée pour les épidémies. Il est défini, à la fin de l'épidémie, par le nombre de malades rapporté à la population. Il s'agit donc d'une incidence cumulée à la fin de l'épidémie ;

– le taux d'incidence (ou densité d'incidence) : utilisé quand la population est instable (nombreuses arrivées ou départs) ou que la durée d'exposition au risque est variable selon les personnes. On utilise

alors la notion de personnes-temps (personnes-années par exemple). L'expression personnes-temps dépend de la durée de suivi et de la durée d'incubation de la maladie.

MESURES DE MORTALITÉ

• **Taux brut de mortalité** : nombre de décès rapporté à la population à risque pendant cette période (personnes-temps).

• **Taux de mortalité spécifique** : taux de décès lié à une pathologie particulière, ou dans un sous-groupe (classe d'âge par exemple).

• **Létalité** : nombre de décès dus à une maladie parmi les personnes atteintes de cette maladie.

• **Taux standardisés** : les taux bruts de mortalité ou de morbidité sont influencés par la structure de la population, en particulier l'âge. Pour comparer les taux de mortalité de deux régions différentes ou pour interpréter des tendances temporelles, il est donc nécessaire d'utiliser des taux standardisés. Ces taux correspondent aux taux obtenus en utilisant une population de référence.

• **Intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %)** : fourchette de valeurs dans laquelle se situe, avec une certitude de 95 %, la valeur réelle de l'estimation. La valeur de 95 % est arbitraire, elle est parfois fixée à 90, ou 99 %.

MESURES DE L'ASSOCIATION ENTRE EXPOSITION ET RISQUE

• **Excès de risque** : différence entre le risque observé chez les exposés et celui observé chez les non-exposés.

• **Risque relatif (RR)** : risque de maladie chez les personnes exposées divisé par le risque de maladie chez les personnes non exposées. Il ne peut être calculé dans une enquête cas-témoins. Dans une enquête cas-témoins, il est estimé par l'odds ratio, à condition que la maladie soit rare.

• **Odds ratio (OR)** : Mesure de l'association entre exposition et risque qui peut être calculé dans les enquêtes de cohorte, les enquêtes transversales et les enquêtes cas-témoins. Il est proche du RR si la maladie est rare.

• **Interprétation du RR ou de l'OR** : le RR ou l'OR sont accompagnés de leur intervalle de confiance. Un RR (ou un OR) de 1 signifie qu'il n'y a pas d'excès de risque dans la population exposée, un excès de risque est significatif s'il est supérieur à 1 et que la borne inférieure de son intervalle de confiance est supérieure à 1.

MESURES D'IMPACT

L'objectif des mesures d'impact est de connaître la part relative du facteur étudié vis-à-vis de la maladie. On peut également calculer de la même façon l'impact de mesures préventives.

• **Fraction attribuable (ou fraction étiologique)** : proportion de cas attribuables au facteur de risque dans la population générale. Pour une maladie donnée, la fraction de risque attribuable dépend de la force de l'association entre le facteur de risque et la maladie et de la prévalence de ce facteur de risque dans la population étudiée.

CARACTÉRISTIQUES DIAGNOSTIQUES : SENSIBILITÉ ET SPÉCIFICITÉ, VALEURS PRÉDICTIVES POSITIVE ET NÉGATIVE

• La **sensibilité et la spécificité** sont des caractéristiques intrinsèques du test déterminées par comparaison avec un examen ou un test de référence (*gold standard*) établi dans une population appropriée et pour une maladie bien définie. La sensibilité correspond à la probabilité d'avoir un test positif si le sujet est malade (taux de vrais positifs). La spécificité correspond à la probabilité d'avoir un test négatif si le sujet n'est pas malade (taux de vrais négatifs). Quand le test utilisé donne une réponse quantitative, la sensibilité et la spécificité varient en sens inverse en fonction du seuil utilisé. L'utilisation d'une courbe ROC (*receiver operating characteristic*) permet de déterminer le seuil permettant d'obtenir la meilleure valeur diagnostique. L'estimation de ces indices peut être affectée par différents biais. La sensibilité peut être surestimée si on l'évalue dans une population particulièrement grave (biais de sélection).

• La **valeur prédictive positive** est définie comme la probabilité d'être malade si le test est positif. La **valeur prédictive négative** correspond à la probabilité de ne pas être malade si le test est négatif. La valeur prédictive est fonction de la sensibilité et de la spécificité du test mais également de la prévalence de la maladie Ainsi, pour des caractéristiques diagnostiques données, la valeur prédictive positive sera plus faible dans une population où la prévalence de la maladie est faible.

PRÉVENTION

• **Prévention primaire** : ensemble des mesures visant à réduire l'apparition de nouveaux cas.

• **Prévention secondaire** : ensemble des actions visant à réduire la prévalence de la maladie, c'est-à-dire à réduire sa durée d'évolution (diagnostic précoce, traitement).

• **Prévention tertiaire** : diminuer le poids des incapacités chroniques ou des récidives.

RISQUE α, RISQUE β, PUISSANCE

• **Risque α** (risque de première espèce) : probabilité de conclure à tort à une différence significative (en général fixé à 5 %).

• **Risque β** (risque de deuxième espèce) : risque de ne pas déceler une différence qui existe réellement. La puissance d'une étude (1 : risque bêta) correspond à sa capacité à mettre en évidence une différence, elle est conditionnée par la taille de l'échantillon.

• **Biais** : erreur systématique. La liste des biais possibles en épidémiologie est très longue, et seuls les principaux sont cités ici. **Biais de sélection** : sélection des individus liée à un facteur non aléatoire (par exemple, si la participation à l'enquête est liée à l'état de santé), suivis différents pour les cas et les témoins, ou survie sélective (*healthy smoker effect*) par exemple. **Biais d'information (ou biais de classement)** : il s'agit des erreurs de classement sur l'exposition ou sur la maladie. C'est le cas si le recueil des informations diffère entre les cas et les témoins (expositions recueillies différemment chez les cas et les témoins, biais de mémorisation, meilleure qualité des données dans un groupe…). **Biais de confusion** : un facteur de confusion est un facteur lié à la fois à l'exposition et à la maladie. À titre d'exemple, le niveau socio-économique peut être lié à la fois au statut vis-à-vis du tabac et à la fonction respiratoire.

POUR EN SAVOIR PLUS

ANCELLE T. Statistique. Épidémiologie. Paris, Maloine, 2006.
BOUYER J. Épidémiologie. Principes et méthodes quantitatives. Paris, Éditions Inserm, 1993.

Chapitre 20

Évaluation des pratiques professionnelles

B. Housset

Le développement professionnel continu (DPC), selon le décret de 2011 paru au *Journal officiel*, « comporte l'analyse par des médecins, de leur pratique professionnelle ainsi que l'acquisition ou l'approfondissement de connaissances ou de compétences ».

C'est une obligation qui s'impose à tout médecin que de réaliser chaque année une action d'évaluation des pratiques et une action de formation cognitive.

Au-delà du caractère obligatoire de la mise à niveau de ses connaissances et de ses compétences, la pratique médicale doit s'inscrire dans une démarche qualité permettant, ainsi que cela est rappelé par le Code de déontologie, une prise en charge conforme aux données actuelles de la science.

Or, nous sommes confrontés à une avalanche de publications, études, sollicitations dont le niveau de preuve et la possible intégration dans la pratique restent souvent nébuleux. Afin de pouvoir naviguer dans cet océan d'informations qui nous submerge et qui a connu une franche montée des eaux avec la démocratisation d'internet, une méthodologie a été mise en place afin d'élaborer les référentiels de bonnes pratiques, point de repère de la connaissance à un instant donné. Ces recommandations de bonnes pratiques qui sont le cœur des référentiels et s'appuient sur le concept de de médecine fondée sur les preuves ont vu leur méthodologie évoluer au cours du temps et vont probablement changer encore dans les années à venir.

ÉLABORATION DES RECOMMANDATIONS DE BONNES PRATIQUES (RBP)

Parmi ses missions, la HAS est chargée d'« élaborer les guides de bon usage des soins ou les recommandations de bonne pratique, procéder à leur diffusion et contribuer à l'information des professionnels de santé et du public dans ces domaines […] ».

Les RBP sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données »

Elles n'ont pas pour objectif de décrire l'ensemble de la prise en charge d'une pathologie donnée. Elles visent à améliorer des pratiques ciblées par l'analyse de la littérature ou par accord d'experts. L'objectif est donc d'aider à la prise de décision, à harmoniser les pratiques en réduisant les traitements et actes inutiles ou à risque.

Ces recommandations doivent pouvoir s'intégrer dans un programme de bonnes pratiques qui de principe fait partie du DPC. Les RBP peuvent aussi être utilisées pour élaborer des critères d'évaluation des pratiques professionnelles, des indicateurs de pratique clinique et dans le cadre de la formation initiale.

Il s'agit donc de synthèses rigoureuses et méthodiques à un instant donné ce qui sous-entend la nécessité de mises à jour avec l'acquisition de nouvelles connaissances. Elles constituent un point de repère qui, bien entendu, ne peut se substituer à la décision médicale qui est le fruit de la relation médecin/malade et qui intègre une analyse bénéfice risque propre à chaque individu ainsi que, et c'est primordial, la prise en compte explicite des préférences du patient.

Les méthodes d'élaboration de RBP décrites par la HAS sont, d'une part, la méthode « recommandations pour la pratique clinique » (RPC) et, d'autre part, la méthode « recommandations par consensus formalisé » (RCF).

Le choix entre ces deux méthodes est défini au cours de la phase de cadrage des RBP.

La méthode RPC est la méthode préférentielle pour élaborer des RBP. Cependant, la méthode « recommandations par consensus formalisé » doit être discutée si au moins deux des conditions suivantes sont réunies :

– absence ou insuffisance de littérature de fort niveau de preuve sur les questions posées ;

– possibilité de décliner le thème en situations cliniques facilement identifiables (listes d'indications, de critères, etc.) ;

– controverse, avec nécessité d'identifier les situations dans lesquelles une pratique est jugée appropriée.

L'objectif de la méthode RPC est de rédiger un petit nombre de recommandations :

– concises ;

– gradées, en accord avec les niveaux de preuve identifiés, ou, en l'absence de preuves scientifiques, résultant d'un accord d'experts. Le tableau 20-I rappelle les différentes gradations et niveaux de preuve actuellement utilisées par la HAS. Il faut savoir que d'autres grilles d'analyse ont été proposées ;

– non ambiguës ;

– répondant aux questions posées.

La méthode repose sur :

– la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;

– la transparence, avec mise à disposition :

• de l'analyse critique de la littérature,

• des points essentiels des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail,

• des cotations et commentaires des membres du groupe de lecture,

• de la liste de l'ensemble des participants aux différents groupes ;

Tableau 20-I **Gradation des recommandations (d'après la HAS, 2010).**

Niveaux de preuve scientifique fournis par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision reposant sur des études bien menées	**A** Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	**B** Présomption scientifique
Niveau 3 Études cas-témoins	**C** Faible niveau de preuve
Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas	

– l'indépendance d'élaboration :

• indépendance des groupes entre eux (groupes de travail et de lecture),

• indépendance financière ;

– la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail. Cet aspect a pris une place grandissante et parfois bloquante dans l'élaboration de RBP labellisées par la HAS.

La HAS assure le financement des RBP qu'elle élabore et diffuse. Elle prend l'initiative de l'élaboration de la RBP (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

– un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;

– une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;

– un organisme d'assurance maladie ;

– une association représentant des usagers du système de santé.

Une phase de cadrage précède l'élaboration de toute RBP. Cette étape permet à la HAS, en concertation avec le demandeur, les professionnels et usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP (RPC ou RCF) et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage précise en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

Le déroulement d'une RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, est sous la responsabilité d'un chef de projet de la HAS en charge de la qualité méthodologique et de la coordination du projet.

La méthode RPC implique un groupe de travail et un groupe de lecture dont les membres, sous réserve de leur accord, sont désignés par la HAS sur proposition des parties concernées par le thème et sur les réponses obtenues à l'appel à candidatures réalisé en parallèle sur son site internet.

Les experts sollicités pour participer au groupe de travail doivent communiquer leur déclaration d'intérêts dont l'analyse peut conduire à limiter ou exclure la participation de l'expert concerné.

Après avoir donné leur accord de participation, tous les acteurs s'engagent à respecter les règles de confidentialité.

Le déroulement de la méthode est scindé en quatre phases :

– revue systématique et synthèse de la littérature ;

– rédaction de la version initiale des recommandations ;

– lecture ;

– finalisation.

La phase de finalisation fait suite à l'analyse des réponses du groupe de lecture et fait intervenir le groupe de travail et les instances de validation de la HAS. Elle aboutit à la production des versions finales de l'argumentaire scientifique, des recommandations et de sa synthèse, puis à la diffusion des versions validées de ces 3 documents.

Au terme du processus, la HAS met en ligne sur son site (www.has-sante.fr) la ou les fiches de synthèse, les recommandations et l'intégralité de l'argumentaire, et les remet au demandeur. La diffusion peut être complétée par des publications scientifiques et des présentations en congrès auxquelles peuvent participer les membres du groupe de travail.

L'actualisation des recommandations doit être envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis la publication des recommandations.

MISE EN ŒUVRE DES RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

Un certain nombre de critiques ont été adressées à cette démarche de RBP. Tout d'abord, la lourdeur de sa mise en œuvre en temps et en ressources. L'élaboration d'une RBP dure environ 16 mois, voire plus, et sa publication peut ainsi survenir immédiatement après la publication de travaux qui la rende obsolète. Une difficulté essentielle est l'absence d'appropriation des RBP par les praticiens, en supposant qu'ils en connaissent l'existence ! Les freins à cette adoption ont été analysés et tiennent avant tout à la diversité des facteurs guidant le comportement médical. L'actualisation est une difficulté supplémentaire, le délai de 3 ans ayant été suggéré mais rarement respecté. Enfin, les contraintes liées à la gestion des conflits d'intérêt sont venus gripper encore un peu plus le processus.

Une simplification est indispensable et fait l'objet de réflexions, notamment dans la perspective de centres de preuves.

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE ET ÉVALUATION DES PRATIQUES

Depuis le 13 août 2004, l'évaluation des pratiques professionnelles ou EPP s'impose comme une obligation légale pour tous les médecins, y compris les pneumologues !

Cette évaluation est réalisée en référence à des recommandations selon une méthode élaborée et validée par la HAS et qui inclut la mise en œuvre et le suivi d'actions d'amélioration des pratiques.

L'EPP, avec le perfectionnement des connaissances, fait partie intégrante du DPC et veut implémenter en pratique une médecine fondée sur les preuves et sur les RBP. Une autre justification largement mise en avant en Amérique du Nord est la gestion du risque. Environ 4 % des patients hospitalisés sont victimes d'un incident qui, 8 fois sur 10, aurait pu être évité. L'incident évitable génère une plainte 2 fois sur 10. L'EPP permet par l'analyse de sa propre pratique de réduire les risques iatrogéniques.

Un programme d'évaluation et amélioration des pratiques professionnelles peut faire l'objet d'actions ponctuelles ou continues. Le choix de la thématique doit reposer sur des critères de fréquence de la pratique évaluée, de faisabilité de l'évaluation et enfin de l'existence d'une marge d'amélioration possible. Un programme d'EPP doit préciser la méthode d'évaluation (audit, revue de pertinence, chemin clinique, revue de morbi- et mortalité), les critères d'évaluation, les modalités de recueil et d'analyses des données, les modalités de retour d'information vers les professionnels évalués. L'origine et la nature des RBP utilisées doivent être explicites. Ce programme se déroule selon un cycle décrit comme la roue de la qualité ou roue de Deming (Figure 20-1).

La validation des activités d'EPP est assurée par les conseils départementaux de l'Ordre des médecins. Pour les hospitaliers, la situation est différente car l'EPP est intégrée à la certification des établissements à travers les références 44, 45 et 46. L'accréditation étant individuelle, c'est la CME qui valide l'EPP des médecins hospitaliers ou à activité mixte. La loi HPST a encore amplifié le rôle de la CME dans ce domaine.

Les décrets sur le DPC ne proposent pas de barème mais laissent la possibilité d'un choix d'actions de formation et d'évaluation au sein d'un « portefeuille d'actions de DPC » proposé par le Conseil national des professionnels de pneumologie, à savoir la Fédération française de pneumologie (FFP), membre de la Fédération des spécialités médicales (FSM).

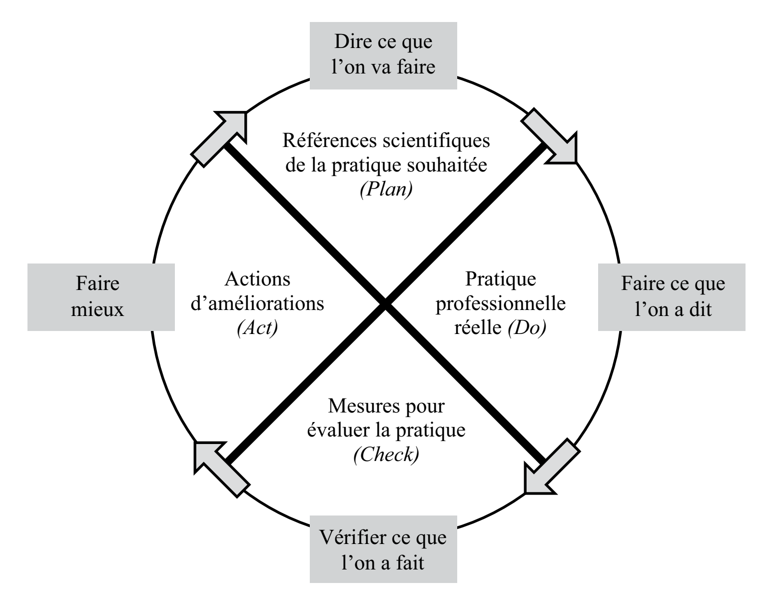


Figure 20-1 **La roue de la qualité (d'après la HAS).**

Une autre forme de validation d'EPP est le processus d'accréditation des médecins. Cette accréditation concerne 21 spécialités à risque dont fait partie la pneumologie. L'accréditation repose sur la déclaration d'événements porteurs de risque, événements susceptibles de conduire à un incident évitable. La logistique de saisie et d'analyse de ces actes apparaît lourde et, en raison d'un bénéfice limité, a freiné la participation des pneumologues. La HAS a pour objectif d'intensifier et d'élargir la participation des médecins à cette forme d'évaluation des pratiques.

Le chantier du DPC est d'importance et sera ce que nous en ferons. C'est un enjeu qui, en intégrant les techniques modernes de communication, pourrait profondément modifier les pratiques. Souhaitons que ce soit toujours pour améliorer la qualité de prise en charge des malades.

POUR EN SAVOIR PLUS

Décret n° 2011-2116 du 30 décembre 2011 relatif au développement professionnel continu des médecins. Journal Officiel, janvier 2012.

Cabana MD, Rand CS, Powe NR et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines ? A framework for improvement. JAMA, 1999, *282* : 1458-1465.

GROL R, GRIMSHAW J. From best evidence to best practice : effective implementation of change in patients' care. Lancet, 2003, *362* : 1225-1230.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Professionnels de santé. Recommandations de bonne pratique (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_5233/recommandations-de-bonne-pratique?cid=c_5233).

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Comment évaluer et améliorer votre pratique (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_443273/comment-evaluer-et-ameliorer-votre-pratique).

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Accréditation des médecins (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_428381/l-accreditation-des-medecins).

HEALTH CARE. Evidence-based practice subdirectory page (http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm).

Liste des principales abréviations

AAG	Asthme aigu grave
AAT	Alpha-1 antitrypsine
ABPA	Aspergillose broncho-pulmonaire allergique
AEBS	Artério-embolisation broncho-systémique
AIA	Asthme induit par l'aspirine
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ANCA	Anticorps antineutrophile cytoplasmatique
ASMD	Angio-scanner thoracique multidétecteur
AT/MP	Accident du travail/maladie professionnelle
AVK	Antivitamine K
BC	Bronchite chronique
BCS	Bronchite chronique simple
BNP	*Brain natriuretic peptide*
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
BTPS	*Body temperature and pressure saturated*
CA	Corps asbestosiques
CAP	Cathéter artériel pulmonaire
CBP	Cancer broncho-pulmonaire primitif
CI	Capacité inspiratoire
CMI	Certificat médical initial
CMV	Cytomégalovirus
COV	Composé organique volatile
CPT	Capacité pulmonaire totale
CRCM	Centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose
CRF	Capacité résiduelle fonctionnelle
CRRMP	Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles
CSI	Corticostéroïdes inhalés
CV	Capacité vitale
CVF	Capacité vitale forcée
CVL	Capacité vitale lente
CVO	Crise vaso-occlusive
DAD	Dommage alvéolaire diffus
DCP	Dyskinésie ciliaire primitive
DDB	Dilatation des bronches
DEMM	Débit expiratoire maximal médian

DEP	Débit expiratoire de pointe
DIMM	Débit inspiratoire maximal médian
DIP	Débit inspiratoire de pointe
DLCO	Diffusion alvéolo-capillaire
DRA	Détresse respiratoire aiguë
ECBC	Examen cytobactériologique des crachats
ECG	Électrocardiogramme
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
EP	Embolie pulmonaire
FC	Fréquence cardiaque
FiO_2	Fraction inspirée en oxygène
FIVA	Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante
FPI	Fibrose pulmonaire idiopathique
GAP	Granulomatose avec polyangéite
GDS	Gaz du sang
GELF	Groupe d'endoscopie de langue française
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HIA	Hémorragie intra-alvéolaire
HLP	Histiocytose langerhansienne pulmonaire
HNF	Héparine non fractionnée
HRBNS	Hypperréactivité bronchique non spécifique
HTA	Hypertension artérielle
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HTP	Hypertension pulmonaire
HVS	Hypervascularisation systémique
IAH	Index d'apnées et hypopnées
IRA	Insuffisance respiratoire aiguë
IPC	Irradiation prophylactique cérébrale
IRC	Insuffisance respiratoire chronique
ITL	Infection tuberculeuse latente
LAM	Lymphangioléiomyomatose
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
LNH	Lymphome non hodgkinien
LPP	Lymphome pulmonaire primitif
MAA	Macro-agrégat d'albumine
MALT	*Mucosa-associated lymphoid tissue*
MICI	Maladie inflammatoire chronique intestinale
MNT	Mycobactérie non tuberculeuse
MTEV	Maladie thromboembolique veineuse
MVV	Mesure de la ventilation maximale volontaire
OAM	Orthèse d'avancée mandibulaire
OAP	Œdème aigu du poumon
PA	Pression artérielle

PAC	Pneumopathie aiguë communautaire
$PaCO_2$	Pression partielle artérielle en dioxyde de carbone
PAH	Pneumonie acquise à l'hôpital
PAM	Polyangéite microscopique
PaO_2	Pression partielle artérielle en oxygène
PAP	Pression artérielle pulmonaire
PAPm	Pression artérielle pulmonaire moyenne
PAS	Pression artérielle systolique
PAPO	Pression artérielle pulmonaire occluse
PAPS	Pression artérielle pulmonaire systolique
PAVM	Pneumonie acquise sous ventilation mécanique
Pdi	Pression transdiaphragmatique
PEP	Pression expiratoire positive
Pes	Pression œsophagienne
Pgas	Pression gastrique
PHS	Pneumopathie d'hypersensibilité
PIA	Pneumopathie interstitielle aiguë
PIC	Pneumopathie infiltrante commune
PID	Pneumopathie infiltrante diffuse
PIDC	Pneumopathie infiltrante diffuse chronique
PII	Pneumopathie infiltrante idiopathique
PIL	Pneumonie interstitielle lymphoïde
PImax	Pression inspiratoire maximale
PINS	Pneumopathie interstitielle non spécifique
PIT	Primo-infection tuberculeuse
PMS	Pneumonie acquise en milieu de soins
PNO	Pneumothorax
PO	Pneumopathie organisée
POD	Pression auriculaire droite
PPC	Pression positive continue
RCH	Rectocolite hémorragique
RFA	*Radiofrequency ablation*
RGO	Reflux gastro-œsophagien
RT	Radiographie thoracique
SaO_2	Saturation artérielle en oxygène
SAOS	Syndrome d'apnées obstructives du sommeil
SAHCS	Syndrome d'apnées-hypopnées centrales
SAHOS	Syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil
SBRT	*Stereotactic body radiation therapy*
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SNIP	Pression inspiratoire au sniff
SOH	Syndrome obésité-hypoventilation

SPLF	Société de pneumologie de langue française
SpO_2	Saturation en oxymétrie de pouls
SRAS	Syndrome respiratoire aigu sévère
STA	Syndrome thoracique aigu
SVO	Syndrome ventilatoire obstructif
SvO_2	Saturation en oxygène du sang veineux mêlé
TDM	Tomodensitométrie
TDM6'	Test de marche de 6 minutes
TEP-FDG	Tomographie par émission de positrons au 18-fluorodéoxyglucose
TIR	Trypsine immuno-réactive
TLCO	Capacité de transfert pulmonaire du CO
TLNO	Capacité de transfert pulmonaire du NO
TVO	Trouble ventilatoire obstructif
TVP	Thrombose veineuse profonde
TVR	Trouble ventilatoire restrictif
VA	Volume alvéolaire
VAS	Voies aériennes supérieures
VEMS	Volume expiratoire maximal seconde
VES	Volume d'éjection systolique
VIMS	Volume inspiratoire maximal seconde
VNI	Ventilation non invasive
$V{\bullet}O_2$	Consommation d'oxygène
VR	Volume résiduel
VRE	Volume de réserve expiratoire
VRI	Volume de réserve inspiratoire
VT	Volume courant
VZV	Varicelle-zona virus

Index

Les folios en **gras** renvoient à la page où est principalement développée chaque entrée.

D

E

F

G

H

Achevé d'imprimer en Italie
Sur les presses de L.E.G.O. S.p.A. - Lavis (Italie)
Dépôt légal : décembre 2013

Le livre de l'interne

La pneumologie est une discipline en constante évolution et ces dernières années ont été particulièrement riches en progrès et découvertes : de nouvelles problématiques telles que l'impact de la pollution atmosphérique ont élargi les champs de la spécialité.

Cette nouvelle édition, revue et augmentée, compte désormais de nouveaux chapitres traitant entre autres de la prescription de l'imagerie thoracique en urgence, de l'épidémiologie et de l'évaluation des pratiques professionnelles.

Le livre de l'interne en pneumologie a pour principale vocation de délivrer, au travers de nombreux schémas, tableaux et références, un enseignement pratique en phase avec l'environnement et l'exercice professionnel. Dans un premier temps, **les examens et les techniques** permettant l'investigation sont passés en revue. Puis, une large part est faite aux **différents syndromes**. Enfin, la dernière partie aborde toutes les questions de santé publique inhérentes à la pneumologie.

Cet ouvrage complet, pratique et synthétique, rédigé par une équipe de spécialistes reconnus dans leurs domaines respectifs, s'adresse non seulement aux internes de pneumologie, mais également des autres disciplines, notamment la médecine interne, la médecine générale, la réanimation médicale, l'imagerie et les urgences. Il constitue aussi une référence pour les professionnels aguerris, pneumologues et non pneumologues, hospitaliers et libéraux, qui pourront ainsi remettre à jour leurs connaissances.

Bernard Maitre, pneumologue à l'hôpital Henri-Mondor de Créteil ; **Sergio Salmeron**, pneumologue à l'hôpital Saint-Joseph de Paris ; et **Dominique Valeyre**, pneumologue à l'hôpital Avicenne de Bobigny, ont coordonné ce livre.

www.editions.lavoisier.fr
978-2-257-20578-0